

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1939-1940

N° 95

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ÉTIOLOGIE ET DU TRAITEMENT
DU
PEMPHIGUS BULLEUX
CHRONIQUE GRAVE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 22 décembre 1939

PAR

Richard-Jules-Alfred-René FALLOT

Né à Montpellier (Hérault), le 7 août 1908

Examineurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur	Président.
		PAPIN, professeur	Juges
		WANGERMEZ, professeur	
		PIÉCHAUD, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1939-1940

N° 95

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ÉTIOLOGIE ET DU TRAITEMENT
DU
PEMPHIGUS BULLEUX
CHRONIQUE GRAVE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le vendredi 22 décembre 1939

PAR

Richard-Jules-Alfred-René FALLOT

Né à Montpellier (Hérault), le 7 août 1908

Examineurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur	} <i>Président.</i>	
		PAPIN, professeur.		} <i>Juges</i>
		WANGERMEZ, professeur		
		PIÉCHAUD, agrégé		

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen	M. MAURIAC.
Assesseur	M. LABAT.
Doyen honoraire	M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON MOURE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET.
CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGUIN, DUPOUY, A. MANDOUL.

PROFESSEURS

MM.	MM
Clinique médicale (MAURIAC. DUPERIE.	Clinique chirurgicale in- fantile et orthopédie ... ROCHER.
Clinique chirurgicale et gynécologique..... GUYOT.	Clinique médicale des ma- ladies des enfants CRUCHET.
Clinique chirurgicale PAPIN.	Chimie biologique et mé- dicale MACHEBŒUF.
Pathologie et thérapeuti- que générales..... CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique WANGERMEZ.
Clinique d'accouchements. ANATOMIE pathologique et microscopie clinique ... ANDERODIAS.	Médecine coloniale et clini- que des maladies exoti- ques BONNIN.
Anatomie DAMADE.	Clinique des maladies cuta- nées et syphilitiques . PETGES.
Anatomie VILLEMIN.	Clin. des mal. des voies urinaires DUVERGEY.
Anatomie générale et his- tologie..... G. DUBREUIL.	Clinique des maladies ner- veuses et mentales.... ABADIE.
Hygiène..... LEURET.	Clinique d'oto-rhino-la- ryngologie PORTMANN.
Médecine légale et déon- tologie..... LANDE.	Toxicologie et hygiène ap- pliquée..... LABAT
Electroradiologie et cin. d'électricité médicale .. RECHOU.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..... CREYX
Chimie CHELLE.	Clinique odonto stomato- logique DUBECQ.
Botanique et matière mé- dicale GOLSE.	
Pharmacie..... VITTE.	
Zoologie et parasitologie .. N.	
Médecine expérimentale .. AUBERTIN.	
Clinique ophthalmologique. TEULIERES.	
Physiologie FABRE.	

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).
CHARRIER (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
Anatomie DUFOUR.	Obstétrique..... (RIVIERE.
Physiologie FRANCK.	MAHON.
	Ophtalmologie BEAUVIEUX.
	Oto-rhino-laryngologie ... DESPONS.
	Dermatologie et syphili- graphie JOULIA.
	Physique médicale..... AURIAC.
	Chimie générale pharma- ceutique et toxicologie.. CASTAGNOL.
	Histoire naturelle pharma- ceutique GIRARD.
	Pharmacie..... (MESNARD.
	GRANGER.
	Histoire naturelle médi- cale et parasitologie.... R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES:

MM.	MM.
Médecine opératoire JEANNENEY.	Physique médicale et pharmaceutique AURIAC.
Accouchements RIVIERE.	Anatomie J.BEAUVIEUX
Pathologie médicale DELMAS-MARSALET.	Chimie minérale CASTAGNOU.
Puériculture..... FAUGERE.	Botanique GIRARD.
Zoologie et parasitologie .. R. SIGALAS.	Pharmacie galénique ... MESNARD.
Médecine légale DERVILLEE.	Bactériologie..... MOUREAU.
Urologie DARGET.	Physiologie PETITEAU.
Législation pharmaceutique. POPLAWSKI.	
Ophtalmologie CABANNES (en congé).	

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON ARRIERE-GRAND-PERE

LE DOCTEUR G. MÜHLENBECK

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

LE DOCTEUR J. FALLOT

A LA MEMOIRE DE MA MERE ET A CELLE DE MON PERE

EMMANUEL FALLOT

DOCTEUR EN MÉDECINE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE BORDEAUX

A LA MEMOIRE

DE MONSIEUR LE DOCTEUR W. DUBREUILH

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES

ET SYPHILITQUES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

A MA FEMME

A MA SŒUR

A MON AMI

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MES MAÎTRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

EXTERNAT : MONSIEUR LE PROFESSEUR BEGOUIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES
MONSIEUR LE DOCTEUR DESQUEYROUX

INTERNAT : MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHARRIER
MONSIEUR LE DOCTEUR H. BLANCHET

A MONSIEUR LE DOCTEUR JOULIA

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

*Qui nous a toujours réservé
le meilleur accueil.*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PETGES

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES
ET SYPHILITIQUES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

MÉDECIN DES HOPITAUX

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Qui a guidé avec bienveillance
mes premiers pas en dermatologie
et a bien voulu accepter la pré-
sidence de ce modeste travail.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma profonde recon-
naissance.*

INTRODUCTION

Nous comptions faire, sous la direction de notre maître, M. le professeur Petges, un important travail sur le pemphigus, travail qui aurait été une sorte de revue générale, consacrée à cette affection. Les événements actuels nous ont obligé à modifier nos projets et à nous limiter aux données nouvelles sur l'étiologie et le traitement du pemphigus bulleux chronique grave.

Il est peu de chapitres de la dermatologie qui aient été autant remaniés que ceux relatifs au groupe des pemphigus. Avec notre maître et suivant l'avis de la très grande majorité des auteurs, nous éliminerons du groupe des pemphigus un certain nombre de dermatoses bulleuses qui ne paraissent pas devoir en faire partie; ce sont :

1° Les dermatoses bulleuses par irritation externe de nature physique ou chimique;

2° Les dermatoses bulleuses par intoxication interne de nature médicamenteuse;

3° Les dermatoses bulleuses par infection locale d'origine exogène : impétigo bulleux, dermatomycoses à type bulleux, le pemphigus épidémique des nouveau-nés, etc.;

4° Les dermatoses bulleuses pouvant accompagner les affections du système nerveux central ou périphérique et les affections du système hémato-poïétique;

5° Nous éliminerons également deux affections qui se rapprochent davantage du groupe des pemphigus vrais, c'est-à-dire : le pemphigus aigu fébrile grave de Brocq et la dermatite herpétiforme de Dühring.

Nous conserverons donc uniquement le groupe des pemphigus vrais dans lequel nous rangerons dans l'ordre classique :

I. Le pemphigus bulleux chronique grave que nous étudierons plus particulièrement ;

II. Le pemphigus végétant ;

III. Le pemphigus foliacé.

Nous comptons dans les pages qui vont suivre étudier successivement :

1° La symptomatologie du pemphigus bulleux chronique grave ;

2° Les données étiologiques et pathogéniques récentes ;

3° La thérapeutique de cette affection par le Moranyl, en adjoignant à ce chapitre un certain nombre d'observations.

CHAPITRE PREMIER

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DU PEMPHIGUS BULLEUX CHRONIQUE GRAVE

Le pemphigus bulleux chronique grave a été longtemps considéré comme une affection relativement rare. Hebra dit n'en avoir rencontré qu'une centaine de cas sur 25.000 malades examinés. Dühring, 15 cas sur 5.000 malades. Enfin, Neumann, 66 cas sur 29.000. Cependant, sa fréquence paraît devenir plus importante à mesure qu'on le connaît mieux et de plus, il paraît être un peu plus fréquent en Europe Centrale que dans les autres régions. Dans le service du Professeur Petges, il y en a presque constamment un cas sur une soixantaine de malades.

Le pemphigus bulleux chronique grave est une affection essentiellement caractérisée par :

- 1° Son allure bulleuse monomorphe;
- 2° Le peu d'importance des phénomènes subjectifs, ce qui tendrait à le séparer encore de la dermatite polymorphe douloureuse de Brocq;
- 3° Son allure chronique entrecoupée parfois de rémissions plus ou moins longues; mais conduisant le plus souvent à la mort.

L'élément clinique essentiel du pemphigus est la bulle : celle-ci survient le plus souvent en peau saine et est de taille variant de celle d'un grain de mil à celle d'un œuf de poule, et au delà. Ces bulles, apparaissant par poussées successives et sub-intrantes, sont, en général, franchement tendues et prennent une forme nettement hémisphérique. L'épiderme qui en forme la voûte est mince et translucide. Le plus souvent,

les bulles sont uniloculaires, mais parfois certaines d'entre elles sont si rapprochées, qu'elles fusionnent, tout en laissant intactes quelques cloisons.

Le contenu de la bulle est un liquide transparent, jaune pâle, offrant tous les caractères du sérum sanguin.

Parfois, le liquide de la bulle devient ou bien est d'emblée hémorragique. Quelquefois, le liquide clair au sommet, est trouble à la base de la bulle. Les bulles mettent un temps plus ou moins long à se former : il suffit, en général, de quelques heures, mais au bout de ce temps, la bulle peut encore grandir pendant 24 ou 48 heures.

Au bout d'un certain temps, qui est, d'ailleurs d'autant plus court que l'affection est plus près de son début, les bulles se flétrissent ou se rompent, laissant échapper la sérosité qu'elles contenaient et mettant à nu le derme sous-jacent, rouge, excorié, mais non infiltré.

Ce derme ne tarde pas à se recouvrir de croûtes qui le protège et l'épidermisation suit relativement rapidement, surtout au début de l'affection. S'il n'y a pas eu d'infection secondaire, la cicatrice d'abord légèrement pigmentée, se confond vite avec la peau saine avoisinante. Il va sans dire, que si les bulles sont de grande taille, il se forme de larges surfaces où le derme est à nu, surfaces rouges saignantes que l'on a comparé à du beefsteack cru et qui ne laissent pas d'être très douloureuses pour le malade.

Les bulles se produisent, en général, sans ordre et elles n'ont pas tendance à se disposer en anneaux, en segments de cercle, comme dans la dermatite polymorphe douloureuse de Brocq. Elles peuvent débiter, du point de vue cutané, par n'importe quelle région du corps. Parfois les éléments se localisent de préférence au niveau des points de pression ou de frottement.

Quelquefois, et nous avons observé ceci chez une de nos malades, la place occupée par une bulle en voie de cicatrisation ou complètement cicatrisée, se recouvre de petites formations miliaires, blanchâtres, analogues aux lésions de l'épidermolyse bulleuse congénitale. Ces faits sont signalés par maints auteurs, et notamment par Riehl.

Mais les bulles n'envahissent pas seulement la surface

cutanée, elles peuvent aussi se montrer sur les muqueuses. C'est principalement sur la muqueuse buccale qu'on les rencontre, mais aussi sur les muqueuses oculaire, génitale, anale, etc. Des autopsies en ont même montré sur la muqueuse gastrique.

Elles ne laissent pas de déterminer des troubles en rapport avec leurs localisations : angines, conjunctivites, vulvites. Nous avons personnellement observé avec M. Petges chez une de nos malades, des troubles endo-nasaux prenant l'allure d'un coryza dont l'évolution a suivi point par point celle des poussées cutanées. Il a été établi par un spécialiste O. R. L., le professeur agrégé Despons, que ce coryza était dû à la présence de bulles dans les fosses nasales.

Certains pemphigus évoluent sans lésions muqueuses, d'autres, au contraire, et le cas n'est pas rare, débutent par des éléments bulleux, surtout buccaux qui sont d'ailleurs les premiers en date à chaque poussée.

Dans l'intervalle des bulles, l'épiderme présente une vulnérabilité toute spéciale et un coup d'ongle ou un frottement le décolle et le détache en lambeaux. Ceci constitue le signe de Nikolsky. Il est particulièrement net dans le pemphigus foliacé et tend à disparaître dans les périodes de rémissions du pemphigus bulleux chronique grave. Certains auteurs font de la plus ou moins grande netteté du signe en question un élément de pronostic. Si ceci peut paraître un peu exagéré il est néanmoins d'observation courante, que le signe de Nikolsky s'atténue et tend à disparaître quand la formation des bulles rétrocede.

Le début du pemphigus est, dans les descriptions classiques, insidieux et sa marche essentiellement capricieuse; parfois, conduisant inexorablement et rapidement à la mort et présentant d'autres fois une évolution lente, avec des alternatives de rémissions et d'exacerbations désespérantes. Il est, semble-t-il, impossible de trouver dans les manifestations générales et dans l'évolution du pemphigus, un élément constant.

Il peut se produire, soit chez une personne paraissant en pleine santé, soit chez un sujet convalescent de maladie. Sans que cela soit constant, il survient plutôt dans la deuxième

moitié de la vie et chez des gens fatigués ou affaiblis. On l'a vu aussi survenir chez des malades relevant d'une opération ou atteints d'une lésion viscérale grave en évolution, telle qu'un cancer, mais cela n'est nullement de règle. (Voir Petges, *Bulletin de la Société française de dermatologie*, 1923, p. 504.)

Au début, les bulles sont peu nombreuses, de petite taille, séparées par de larges intervalles de peau saine, puis, peu à peu, elles augmentent de nombre en même temps que de volume. Comme nous l'avons dit plus haut, elles mettent de plus en plus de temps à cicatriser au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Parfois, il persiste de véritables ulcérations à la place des bulles — parfois, c'est même un processus gangréneux qui se produit — quelquefois enfin, la surface exulcérée se recouvre d'un exsudat gris jaunâtre, diphtéroïde, laissant ou non après son élimination, des ulcérations profondes du derme. Il va sans dire, que cet état de choses n'est pas sans provoquer des complications, telles que des lymphangites, des adénites, qui, chose étonnante, sont relativement exceptionnelles et ne dominent pas le tableau clinique, alors que, en général, c'est le cas pour nombre de lésions superficielles suppurées ou infectées, si les malades ne sont pas l'objet de soins attentifs et étroitement surveillés au point de vue de l'antisepsie.

Chez certains malades chez lesquels le pemphigus à forme bulleuse évolue depuis longtemps, il peut arriver que l'état cutané se transforme : les bulles deviennent de plus en plus flasques, se rompent rapidement en laissant après elles une surface rouge, humide, suintante, qui se recouvre de croûtes jaunâtres. Puis, peu à peu, toute la surface du corps se prend et revêt ce caractère. Il n'existe plus alors qu'une rougeur généralisée des téguments sur laquelle se produisent des squames épidermiques qui tombent et se renouvellent avec la plus grande rapidité : c'est alors un pemphigus foliacé secondaire à un pemphigus à forme bulleuse. Chez d'autres malades, l'état cutané bulleux se transforme petit à petit en pemphigus végétant : les bulles, après leur ouverture, laissent à nu une surface suintante, sécrétant un liquide séro-purulent, horriblement fétide. Cette surface exulcérée, qui ne présente

aucune tendance à la cicatrisation, végète, se couvre de saillies papillomateuses plus ou moins développées qui se recouvrent elles-mêmes de croûtes fétides d'un jaune noirâtre, en même temps que se développent de nouveaux éléments bulleux. Les végétations peuvent se rencontrer en n'importe quel point du corps, mais affectent plus particulièrement la région des grands plis et la sphère génitale.

Quant aux signes généraux, ils sont essentiellement variables : la fièvre fréquente, mais non constante, accompagne en général les poussées bulleuses — il va sans dire qu'elle se montre plus élevée quand apparaissent les complications cutanées locales dont nous avons parlé —. De même, l'inappétence, l'anorexie, l'amaigrissement, l'adynamie même, dont sont atteints certains malades, ne font pas forcément partie du tableau clinique, mais on les rencontre cependant, le plus souvent, au bout d'un temps plus ou moins long.

Est-il besoin de signaler que les complications intercurrentes, la présence de bulles infectées dans les voies digestives et respiratoires supérieures, avec tous les troubles fonctionnels locaux qu'elles entraînent, retentissent aussi fortement sur l'état général et précipitent sa déchéance ?

Certains auteurs ont voulu voir dans la plus ou moins grande netteté du signe de Nikolsky, la présence, dans quelques cas, d'une éosinophilie sanguine notoire, des éléments permettant de fixer le pronostic, mais les résultats obtenus sont, dans l'ensemble, décevants.

Le pemphigus bulleux chronique grave est donc une maladie des plus sérieuses. « La plus grave des maladies cutanées », disent les auteurs. Il nous semble ne pouvoir mieux faire que de citer à ce sujet une phrase que Brocq écrivait au commencement de ce siècle dans sa *Pratique dermatologique* : « Le pemphigus chronique est une dermatose essentiellement maligne : au bout d'un laps de temps qui varie de quelques mois à un an ou deux, les malades voient leur état général s'altérer peu à peu : ils s'affaiblissent, sont pris de diarrhées incoercibles, parfois d'œdème et succombent, soit aux progrès d'une cachexie que rien n'a pu arrêter, soit à une complication intercurrente », telle qu'une insuffisance cardiaque

grave ou à une broncho-pneumonie de décubitus. La broncho-pneumonie active, nous a d'ailleurs paru assez fréquente, et le professeur Petges l'a rencontré souvent.

Il semble et nous allons tâcher de l'établir, que ce tableau particulièrement sombre devienne de jour en jour, avec les progrès thérapeutiques, de moins en moins sévère.

Nous montrerons que, grâce à des composés comme le Moranyl, équivalent français de la « Germanine », produit allemand, on peut modifier, dans une très large mesure, l'évolution du pemphigus, non seulement en améliorant l'état des malades, mais encore en faisant de la « dermatose essentiellement maligne » de Brocq une affection curable dans un nombre respectable de cas.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE DU PEMPHIGUS

Les recherches entreprises en vue de découvrir l'origine du pemphigus, ont été très nombreuses et nombreuses ont été également les théories proposées.

Il nous paraît donc judicieux de citer les principales d'entre elles et de nous arrêter plus longuement sur celle qui est la plus universellement admise, c'est-à-dire, la théorie toxico-infectieuse.

I. Théorie basée sur la rétention.

C'est certainement une des premières en date. Dès longtemps, on a voulu faire jouer à un trouble du métabolisme des constituants de l'urine, un rôle considérable dans la genèse du pemphigus, mais les résultats sont très peu encourageants.

Gilibert attribuait le pemphigus à un excès d'albumine dans le sang.

Bazin considérait que ses « arthritides bulleuses » étaient déterminées par l'élimination au niveau de la peau de substances que ne peut éliminer le rein malade.

C'est ensuite un trouble du métabolisme de l'azote qui a été incriminé par Fuchs principalement. Cependant, dès 1903, Radaeli de Gênes, avait nié le fait soutenu par Fuchs, c'est-à-dire que la maladie était engendrée par une rétention de l'azote à l'intérieur de l'organisme.

Radaeli montra, en effet, que cette rétention n'était qu'apparente, puisqu'une partie de l'azote non éliminée dans les urines et les selles, se retrouvait dans le liquide des bulles. A côté de la rétention azotée, la rétention chlorurée

a été incriminée. On lit en effet, dans l'important travail du professeur Sabrazès et du docteur Torlais, sur le pemphigus (Doin, 1929), le passage suivant : « La rétention chlorurée se rencontrerait dans le pemphigus vulgaire, dans le pemphigus végétant et dans la dermatite herpétiforme de Duhring, d'après Kartamischeff et Pokorny. Les professeurs Cassaet et Micheleau l'avaient signalée en 1906 dans deux cas, et Micheleau dans un troisième cas en 1907. Ils conseillèrent, dès cette époque, le régime déchloruré associé à des injections d'insuline. »

Mais la théorie de la rétention chlorurée est infirmée par de nombreux faits :

1° Le manque de parallélisme entre la rétention chlorurée et le processus morbide (Rosenthal, cité par Sabrazès, p. 62);

2° L'inconstance de l'hypochlorurie chez les malades atteints de pemphigus : on a, en effet, souventes fois noté chez le même malade une élimination chlorurée diminuée, puis normale, puis augmentée;

3° La mise au régime déchloruré n'a pas donné les résultats que les travaux de Kartamischeff avaient permis d'espérer. En tout cas, le professeur Sabrazès pense que le régime déchloruré ou hypochloruré ne doit être appliqué qu'avec une extrême prudence, surtout chez les sujets cachectiques, car il peut entraîner une aggravation de l'état général et précipiter une issue fatale.

Il faut de plus, mentionner que les troubles du métabolisme du chlorure de sodium, s'ils existent, ne sont pas particuliers au pemphigus et que divers auteurs les ont retrouvés dans des psoriasis, dans des eczémas et dans diverses maladies cutanées.

Scomazzoni a, en effet, montré que le taux du chlore cutané se trouvait plus élevé au moment des poussées aiguës de ces affections; par ailleurs, il existait pendant ces mêmes poussées, de l'hypochlorurie et une élévation du chlore sanguin. La rétention chlorurée observée dans le pemphigus, ne serait finalement, d'après Urbach, qu'une réaction de défense d'un organisme s'appauvrissant en matières protéiques.

Enfin, pour conclure cette discussion, disons que Leigheb,

dans le rapport qu'il a présenté au XXVII^e Congrès italien de dermatologie, tenu à Gênes en 1931, confirme les résultats obtenus par Scomazzoni et maintient que la rétention chlorurée n'est pas du tout pathognomonique du pemphigus et qu'elle ne doit être considérée, quand elle existe, que comme la conséquence et non comme la cause du processus morbide.

2. Théorie basée sur la présence de lésions nerveuses dans le pemphigus.

Etant donnée la fréquence de lésions nerveuses de nature d'ailleurs variable rencontrées dans le pemphigus, certains ont voulu y voir la cause même de l'affection.

Examinons d'abord ce qui a été trouvé à propos du système nerveux cérébro-spinal :

Covey, Ferrère, etc..., ont signalé des lésions des cornes postérieures.

Schreiner, des lésions de la corne d'Ammon.

Pirila, des lésions de la couche optique.

Schluz, des lésions d'hémorragie cérébrale.

Enfin, Buschke a trouvé de grosses lésions des centres supérieurs du sympathique, et Bertaccini a décrit des lésions inflammatoires du cervelet, des pédoncules et des noyaux de la base.

A côté de ces arguments d'ordre anatomo-pathologique, il en est d'autres d'ordre clinique, c'est-à-dire la symétrie avec laquelle sont parfois disposées les bulles du pemphigus et la fréquence relative des éruptions bulleuses qui accompagnent certaines affections du système nerveux central, telles que la paralysie générale, l'encéphalite épidémique, la syringomyélie, etc... Telles sont les bases sur lesquelles s'appuient les partisans de l'origine nerveuse du pemphigus.

Cependant, elles sont sujettes à caution : en effet, les bulles que l'on rencontre dans les diverses affections du système nerveux que nous avons citées plus haut, ne font pas partie du pemphigus vrai ; nous les avons d'ailleurs éliminées dès notre introduction : ce ne sont, en vérité, que des bulles épiphénomènes. Quant aux lésions nerveuses, elles peuvent très bien

être considérées, non pas comme la cause, mais comme la conséquence du pemphigus et, de plus, elles ne sont constantes ni dans leur localisation ni dans leur nature.

Nous en arrivons maintenant aux recherches concernant les troubles du système nerveux sympathique.

Des lésions analogues à celles rencontrées dans le système nerveux central, ont été retrouvées dans le système sympathique : Filetti a décrit des altérations de type divers. Spiegel a observé des vacuoles dans les cellules des ganglions sympathiques. Jannescu et Welsch ont rencontré des altérations dégénératives. Quelques auteurs ont trouvé dans quelques cas de pemphigus un trouble variable de l'équilibre vago-sympathique, mais le peu de fréquence relative de ces altérations et de ces troubles, doivent faire abandonner, pour l'instant, la théorie sympathique de l'origine du pemphigus.

Pour expliquer cependant l'origine des lésions nerveuses du pemphigus, on peut admettre avec Riehl, qu'elles sont des altérations dégénératives rétrogrades des extrémités nerveuses de la peau primitivement lésées.

3. Théorie basée sur un trouble des fonctions des glandes endocrines.

C'est celle qui, mise à part la théorie infectieuse, a été certainement la plus chaudement défendue. Mais là encore, l'unanimité est loin d'être faite : certes, les faits cliniques et les faits d'autopsie, ainsi d'ailleurs que les faits thérapeutiques, sont très abondants. Mais malheureusement, nombreux sont les cas de pemphigus où rien d'anormal n'a été constaté du point de vue endocrinien, d'une part, et, d'autre part, il est souvent arrivé qu'un pemphigus survenant chez tel ou tel malade atteint par ailleurs d'un dysfonctionnement endocrinien manifeste, n'ait pas été amélioré par la thérapeutique endocrinienne.

C'est ainsi que Fontana a cité deux cas de pemphigus survenus chez deux femmes atteintes d'aménorrhée et présentant des signes cliniques d'atrophie de l'ovaire avec sécrétion anormale de colostrum.

Des cas de pemphigus ont été signalés coïncidant avec des

dysfonctionnements thyroïdiens, ovariens, testiculaires, hypophysaires, etc... Mais comme toujours, il est difficile de se rendre compte de la part de responsabilité de telle ou telle glande endocrine dans la genèse d'un pemphigus.

Au point de vue autopsie, les lésions les plus variables ont été rencontrées par les auteurs : c'est ainsi que Bertaccini a rencontré des lésions de sclérose du corps thyroïde, accompagnées d'hypertrophie de l'hypophyse. Martinotti cite 5 cas de pemphigus dans lesquels il a trouvé des lésions de sclérose de l'ovaire ou du testicule chez des sujets dont le plus âgé n'avait pas cinquante ans. Mais, par contre, Balbi cite 7 cas de pemphigus dans lesquels il a obtenu des résultats tout différents.

Du point de vue clinique, c'est certainement la thyroïde qui a été le plus souvent rendue responsable de la genèse du pemphigus ou, tout au moins, c'est celle chez laquelle on a le plus souvent constaté un dysfonctionnement : le métabolisme basal a été trouvé augmenté 3 fois sur 7 cas de pemphigus par Klepper. Mais, par contre, il a été trouvé normal par d'autres et diminué enfin par certains.

Que peut-on conclure de ces faits ? que probablement dans certains cas, les troubles endocriniens favorisent l'apparition d'un pemphigus, que, d'autre part, on doit tenir compte au point de vue thérapeutique de l'équilibre endocrinien du malade, quelque décevants que soient souvent les résultats auxquels on arrive.

4. Théorie toxi-infectieuse.

De toutes les théories proposées pour l'étiologie du pemphigus bulleux chronique grave, c'est certainement la théorie toxi-infectieuse qui rallie le plus de suffrages et qui a donné lieu au plus grand nombre de travaux.

Pour la commodité de la description, nous diviserons l'étude de cette théorie en deux parties :

une théorie toxique,

une théorie infectieuse,

bien qu'en fait, ces deux théories aient entre elles de nombreux points communs.

A. *Théorie toxique.*

Dès longtemps, l'aspect clinique offert par le pemphigus a fait penser à l'origine toxique de cette affection. On a cherché à démontrer la réalité de cette hypothèse par différents moyens :

- soit par une recherche directe de la toxine ;
- soit en inoculant à des animaux de laboratoire, ou à l'homme du sang ou liquide des bulles d'un malade ;
- soit en mesurant par une procédé biologique, le pouvoir toxique de ces humeurs.

Voici brièvement résumés, les résultats obtenus :

La recherche directe de la toxine a été faite pour la première fois par Bruck qui a retiré du liquide des bulles une toxine bactérienne, identifiée par lui pour une streptolysine qui, inoculée sous la peau du malade, produisait une bullé. Schrameck, l'année suivante, ne put retrouver dans les mêmes conditions cette même toxine. Spillmann estime que l'obtention d'une bulle en cas de réinjection d'un liquide sous la peau, est due à une fragilité spéciale de cette dernière. De plus, Bruck a constaté une très grande toxicité du liquide des bulles pour la souris blanche, toxicité que Mierzecki n'a pas retrouvé dans 80 cas de pemphigus. Plus récemment, Urbach injectant à des lapins, par voie sous-cutanée ou intraveineuse, du sang de malade atteint de pemphigus, provoqua chez ces animaux une infection subaiguë mortelle, débutant vers le cinquième jour et se manifestant dans quelques cas par une paralysie du train postérieur. A la suite de ses travaux, Urbach a réussi à établir un antigène qui a permis de réaliser la réaction de fixation du complément. Après la visite que le professeur Petges fit dans le service du professeur Urbach, il put envoyer au docteur Robert Brandt, son assistant, du sérum sanguin de plusieurs malades atteints de pemphigus ou d'affections permettant d'y penser. Dans les quelques cas examinés, le résultat de l'examen sérologique a concordé avec le diagnostic clinique et l'évolution de la maladie.

Bernhard, reprenant ces mêmes expériences, n'a obtenu aucun résultat, et Radaelli, même en employant des doses

plus fortes, n'est pas arrivé aux conclusions de Mierzecki. Gracès, étudiant la formule hémoleucocytaire de deux lapins à qui il avait injecté du sang d'un malade à l'un, du sang d'un homme sain à l'autre, trouva des résultats identiques, savoir augmentation des leucocytes avec diminution des lymphocytes. Enfin, deux auteurs américains, Macht et Pels, utilisèrent en 1929 une méthode ingénieuse pour mesurer la toxicité du sang dans certaines dermatoses. Si on place des graines de lupin blanc dans un milieu approprié, elles germent. Leurs racines parfaitement rectilignes s'accroissent toujours avec la même rapidité. Si on ajoute au milieu nutritif un produit toxique quelconque, on observe un ralentissement dans la croissance de ces racines, ralentissement que l'on peut mesurer, ceci constitue l'indice phytotoxique du produit considéré. A la suite de leurs expériences, portant sur une soixantaine de cas de pemphigus, Macht et Pels concluent que le sérum des malades atteints de pemphigus avait un pouvoir phytotoxique différent de celui des autres dermatoses. Mais Ambroglio, deux ans plus tard, reprenant les expériences de Macht et Pels, constata que le sérum d'un sujet sain possédait le même pouvoir phytotoxique que celui d'un malade atteint de pemphigus. De plus, sur 4 cas de pemphigus, il obtint deux fois un pouvoir phytotoxique élevé, deux fois un pouvoir nul.

En résumé, ces résultats contradictoires permettent de penser que s'il y a un pouvoir toxique dans le sang et les bulles de quelques malades atteints de pemphigus, cela n'est pas le cas chez tous.

B. *Théorie infectieuse.*

Nous diviserons l'étude de cette théorie en deux parties :

1^o Bases de cette théorie;

2^o Discussion sur la nature de l'agent infectieux.

I. **Bases de cette théorie.** — Les arguments en faveur d'une origine infectieuse du pemphigus bulleux, chronique et grave, sont de plusieurs ordres.

a) *D'ordre clinique.* — Cette affection a en effet l'allure d'une

maladie infectieuse : fièvre, adynamie, amaigrissement, albuminurie et diarrhée. De plus, il existe une chaîne ininterrompue de faits de passage entre le pemphigus aigu, qui, lui, est certainement microbien, et le pemphigus chronique.

Dès 1908, notre maître, M. le Professeur Petges, n'écrivait-il pas, « par rapprochement, il nous paraît logique d'admettre que le pemphigus chronique, bulleux, vrai, maladie à poussées successives, s'accompagnant d'hyperthermie, de phénomènes généraux graves, est bien une maladie microbienne ».

b) *D'ordre analomo-pathologique.* — Les lésions inflammatoires ou dégénératives du système nerveux ou des viscères que l'on observe dans le pemphigus sont bien semblables à celles que l'on observe dans les processus microbiens chroniques.

Comme recherches de laboratoire, on a souvent essayé de pratiquer des hémocultures : voici les résultats que l'on a obtenus :

Le professeur Sabrazès a trouvé dans un cas de pemphigus, un diplocoque présentant les caractères du *culis commune*. Spillmann et Michon ont trouvé un streptocoque.

Mais dans ces deux cas, le vaccin préparé avec une culture de germes en question, n'a pas réussi à débarrasser le malade d'une façon prolongée de ses poussées bulleuses. Au contraire, le professeur Petges, en employant un auto-vaccin préparé à partir d'un streptocoque hémolytique décelé par hémoculture, provoqua la disparition du germe du sang du malade et amena une amélioration progressive et durable de l'état général.

Du point de vue de la recherche d'un germe microbien dans le liquide des bulles, voici ce que l'on a obtenu :

Au début, le liquide des bulles est stérile, mais au bout de quelque temps, il devient septique : des germes variables ont été trouvés dans ce liquide : streptocoque, staphylocoque, entérocoque, etc..., mais ces microbes sont des germes banaux, existant normalement sur la surface de la peau. Il est donc possible de penser qu'il s'agit d'infections surajoutées à porte d'entrée cutanée.

Du point de vue expérimental, on a tenté la reproduction de la maladie sur l'animal et sur l'homme dans deux cas.

Les résultats obtenus jusqu'ici sont, compte tenu d'exceptions, assez peu satisfaisants. Nous nous étendrons plus loin sur ce chapitre, à propos de la recherche d'un virus filtrant comme agent causal du pemphigus. Cependant, Pautrier obtint une conjonctivite chez le lapin en lui inoculant le contenu des bulles d'un pemphigus subaigu malin. Spillmann, reprenant cette expérience n'a abouti qu'à un échec, etc..

Au point de vue des expériences réalisées sur l'homme, deux sont particulièrement à signaler :

1° La docteresse Maximceva s'est inoculée dans le derme le liquide d'une bulle de pemphigus vulgaire. Six jours après, apparut au point d'inoculation une bulle semblable, puis quinze jours après, une éruption maculeuse diffuse, avec frissons et fièvre élevée. L'hémoculture montra du streptocoque... Guérison.

2° Un autre auteur inocule dans le derme d'un sujet sain le liquide d'une bulle stérile : suit un pemphigus septique. Dans le sang, on trouve un diplocoque Gram positif. Le pemphigus une fois guéri, une injection de vaccin anti-streptococcique provoque un choc anaphylactique grave : il y avait donc une toxine streptococcique...

En présence de ces deux expériences, il est permis de se demander si les bulles étaient bien stériles, comme l'affirment les auteurs.

II. Discussion sur la nature du germe en cause. — Voyons maintenant quels sont les germes qui ont été mis en cause dans le pemphigus. Ils sont très nombreux.

Citons d'abord un certain nombre de germes qui n'ont été été qu'assez rarement rencontrés.

C'est ainsi que Longo et Speciale ont trouvé dans les bulles d'un pemphigus vulgaire, un diplocoque négatif. Carrera un diplocoque Gram négatif dans le sang d'un pemphigus vulgaire et d'un pemphigus végétant. Kaletzkaia rencontra dans la

sérosité des végétations d'un pemphigus végétant, des spirochètes analogues au *Treponema pallidum*, etc...

Voici maintenant un certain nombre de germes qui ont été trouvés avec plus de fréquence :

Protozoaires : Lipschutz trouve dans les bulles d'un pemphigus des corps arrondis ou ovales qu'il suppose être des protozoaires. Sternberg rencontre les mêmes corps dans les ganglions lymphatiques, d'un cas de pemphigus, mais Fonrobert a fait en vain de nombreuses recherches.

Staphylocoque : De nombreux auteurs l'ont rencontré et notamment Winfield, Hazen, Filetti, Weill et Dufour, etc... Landsteiner et d'autres ont, par ailleurs, reproduit un pemphigus aigu chez un chimpanzé et ont trouvé un staphylocoque dans les bulles.

Pyocyanique : Le professeur Petges a trouvé ce germe dans le sang et dans les bulles d'un pemphigus chronique vrai en 1908, et d'autres auteurs l'ont rencontré dans le sang, dans le liquide des bulles et même dans l'urine des malades.

Bacille d'Ebersson : Chez sept malades atteints de pemphigus, Ebersson à la clinique Mayo, en 1919, a retrouvé constamment un cocobacille Gram positif ovoïde rappelant le streptobacille. Ce germe est immobile et est facilement cultivable en anaérobiose; il ne liquéfie pas la gélatine. Les cultures sont agglutinées par le sérum de malades et le bacille a un pouvoir pathogène pour le lapin et la souris.

Le même auteur a pratiqué des recherches de contrôle chez douze malades atteints d'affections diverses dont cinq de dermatites de Duhring et il n'a jamais retrouvé le germe. Il ne l'a pas davantage été dans le sérum de dix sujets en bonne santé.

Richter, quelques années plus tard, a obtenu les mêmes résultats dans cinq cas.

Depuis, le bacille d'Ebersson n'a pu être retrouvé et nombre d'auteurs, comme par exemple, Suttén et Schamberg, pensent qu'il ne s'agirait que d'une variété de streptocoque. Dans le même ordre d'idées, signalons que Felke et Nagel ont cultivé dans le sang de deux malades, un bacille qui se transformerait par passages successifs en streptocoque viridans,

Streptocoque : Il a été fréquemment incriminé par divers auteurs pour plusieurs raisons : d'abord, le fait que l'on peut observer des éruptions bulleuses dans des septicémies à streptocoque, ensuite, que différents auteurs, tant dans des pemphigus végétants, que dans des pemphigus bulleux et surtout dans des pemphigus aigus, ont retrouvé le streptocoque, soit dans le sang, soit, comme nous l'avons vu plus haut, dans le liquide des bulles. Nombre d'auteurs pensent encore aujourd'hui à l'origine streptococcique du pemphigus, cependant toutes les expériences sont loin d'aboutir à un même résultat.

Nous allons maintenant étudier deux germes rencontrés l'un par Radaeli, l'autre par Caterina et auxquels ces auteurs ont attribué un pouvoir pathogène :

I. *Bacille de Radaeli*. — Il a été cultivé pour la première fois par cet auteur en 1906. C'est un bacille mobile de 1 à 1,5 μ de long, à extrémités renflées, qui pourraient le faire prendre pour un diplocoque. Il possède de nombreux cils qui lui donnent sa mobilité. Il est anaérobie facultatif et ne forme jamais d'indol en culture. En présence de sang, il donne une hémolyse nette. Il a une action pathogène marquée pour le chien, le macaque, la souris. Nous allons rappeler brièvement différentes expériences tentées sur lui : injectant une culture de bacille au singe, Radaeli obtient une éruption bulleuse à contenu séro-purulent. L'hémoculture du sang de l'animal est restée négative, ainsi que l'épreuve de l'agglutination et de la déviation du complément.

Copelli a retrouvé le bacille dans deux cas de pemphigus aigu; il a également obtenu avec des cultures des éruptions bulleuses chez le lapin et le macaque; mêmes résultats positifs par injection intramédullaire chez le chien, mais Tomasi n'a jamais pu retrouver le germe chez des sujets vivants, il l'a, en revanche, trouvé 14 fois sur 7 nécropsies.

II. *Bacille de Caterina*. — Décrit par cet auteur en 1932, il se présente sous la forme d'un bacille court Gram négatif, à cils bipolaires; il se distingue du précédent par le fait qu'il donne de l'indol et acidifie les cultures.

Le sérum sanguin de sujets chez lesquels le germe fut décelé post-mortem, agglutina le germe à dilution de 1 pour 50 à 1 pour 90.000. Des recherches de contrôle furent faites avec le sérum de malades atteints de dermatoses variées, dont deux dermatites de Duhring. L'auteur observa une agglutination de 1 pour 50 à 1 pour 100, et une déviation nette du complément dans les deux cas de dermatite seulement. Dans les autres cas, le séro-diagnostic fut négatif. De ces différentes recherches sur des germes visibles, nous pouvons conclure qu'aucun d'eux ne s'impose indubitablement, mais que parmi eux, le streptocoque, le pyocyanique et le bacille de Radaelli prédominèrent.

Plus récemment, d'autres auteurs, devant la multiplicité des germes rendus responsables du pemphigus, se sont attachés à rechercher si cette affection n'était pas en rapport avec l'existence d'un virus filtrant.

C'est ainsi que Werth, dans un rapport publié en 1937 dans les *Archiv für Dermatologie*, rend compte d'intéressantes expériences pratiquées dans ce domaine.

Nous croyons ne pouvoir mieux faire que de rappeler brièvement le protocole de ces essais :

Il s'est agi d'inoculer à des animaux de laboratoire des humeurs reconnues stériles et filtrées, de malades atteints de pemphigus. Les liquides à injecter furent constitués, soit par le liquide contenu dans les bulles de trois malades atteints de pemphigus en évolution, soit par une émulsion dans du sérum physiologique du cerveau de deux malades morts de cette affection.

Comme animaux de laboratoire, des cobayes, des lapins et des souris furent employés.

Tout d'abord, deux souris furent inoculées sous la peau : l'une mourut spontanément au bout de quatre mois et l'autre fut sacrifiée... L'autopsie de ces animaux ne montra rien de particulier. Les auteurs se servirent ensuite de huit cobayes de la façon suivante :

Trois d'entre eux furent injectés par la voie sous-cutanée et les cinq autres dans la chambre antérieure de l'œil.

Des trois cobayes inoculés sous la peau, deux vécurent

cinq mois encore sans présenter la moindre anomalie. Le troisième mourut rapidement. A l'autopsie, on trouva une infection de la vésicule biliaire et de nombreux abcès du foie. Le pus de ces abcès révéla en abondance des cocci Gram positif et des bacilles Gram négatif.

Les cinq cobayes à qui furent pratiquées les injections dans la chambre antérieure de l'œil, présentèrent tous les cinq des troubles intéressants constituant en une forte conjonctivite purulente avec, dans la suite, fonte purulente de l'œil.

Il n'y eut toutefois pas de réactions générales. L'autopsie des cinq animaux ne montra que des lésions banales.

Les auteurs cités par Werth utilisèrent ensuite 27 lapins.

13 furent inoculés par la voie sous-occipitale.

14 dans la chambre antérieure de l'œil.

Des 13 animaux inoculés par la voie sous-occipitale, l'un mourut assez rapidement de cachexie, quelques autres se montrèrent inappétents ou adynamiques pendant quelques jours, mais leurs troubles disparurent complètement par la suite.

Un des animaux enfin fut atteint, au bout de trois jours, d'une parésie des extrémités qui disparut au bout de huit jours.

L'autopsie des treize lapins ne montra rien de particulier.

Quant aux douze lapins injectés dans la chambre antérieure de l'œil, ils présenteront les mêmes phénomènes que les cinq cobayes précédemment cités : conjonctivite avec fonte purulente de l'œil.

L'un d'entre eux montra de plus un processus inflammatoire au niveau de la paroi abdominale avec forte réaction fibreuse unissant la peau de la cuisse à la peau du flanc, tant et si bien que l'animal paraissait paralysé. Toutefois, l'autopsie du lapin ne révéla rien de particulier.

Si ces divers essais n'ont pas été spécialement couronnés de succès, quant à la genèse du pemphigus, il n'en n'est pas de même dans ce qui va suivre :

Les auteurs résolurent d'inoculer à des œufs fécondés de poule un peu de l'humeur aqueuse des lapins inoculés dans la chambre antérieure de l'œil ; 0,2 cc. furent ainsi injectés par

un petit orifice pratiqué sur la coquille d'œufs soigneusement nettoyés. L'orifice fut bouché à la paraffine et les œufs furent placés à la couveuse à 37 degrés pendant sept jours. Rapidement, une partie de la surface de la chorio-allantoïde présenta un petit trouble blanchâtre. Les auteurs prélevèrent alors aseptiquement cette membrane et en firent une émulsion dans du sérum physiologique. D'autres œufs furent inoculés avec cette émulsion et dans les mêmes conditions. Quatre passages successifs furent ainsi opérés et chaque fois les auteurs virent apparaître les mêmes modifications. Finalement, une émulsion de cette membrane fut filtrée sur bougie Berkefeld N et injectée dans la chambre antérieure de l'œil d'un lapin, qui présenta les mêmes troubles que ceux inoculés précédemment par cette voie avec du liquide des bulles de malades atteints de pemphigus, c'est-à-dire conjonctivite avec fonte purulente de l'œil.

Afin de bien contrôler que les troubles oculaires ne provenaient pas de l'introduction d'albumines étrangères, les auteurs refirent l'épreuve avec des lapins témoins, en leur inoculant, soit du sérum humain, soit du sérum de lapin, soit même du sérum physiologique : les auteurs n'ont ainsi obtenu aucun résultat. Ils concluent donc à l'existence d'un virus filtrant contenu dans le liquide des bulles de malades atteints de pemphigus. Ils ne se prononcent toutefois pas sur la part que prendrait ce virus dans la genèse de cette affection.

Si les auteurs précédemment cités dans le rapport de Werth obtinrent des résultats intéressants, il n'en fut pas de même pour Carol, Prakkon et Snijders qui firent les expériences suivantes : du liquide de bulles de pemphigus fut injecté après filtration et dilution variable à des macaques, des lapins, des cobayes et des souris. Les voies employées par les auteurs furent nombreuses, voies intra-péritonéale, intradermique sous-cutanée, intra cérébrale et intra-testiculaire. Des essais d'inoculation furent également tentés dans la chambre antérieure de l'œil et par scarification de la cornée. Les auteurs ont également pratiqué des passages successifs avec une émulsion de substance nerveuse des animaux sacrifiés quelques jours après leur inoculation.

L'immense majorité des résultats obtenus furent négatifs entre les mains de ces auteurs. Ils n'ont, en particulier, jamais vu survenir la cachexie ou les paralysies dont parlent certains et concluent, quant à eux, à la non existence d'un virus filtrant dans le pemphigus.

Ces deux expériences, bien que contradictoires dans une certaine mesure, ne ferment cependant pas la porte à l'hypothèse de la genèse du pemphigus basée sur un virus filtrant; encore s'agira-t-il, si l'accord se fait, d'établir si le virus en question présente un rôle déterminant ou un rôle accessoire, comme cela semble le cas pour un certain nombre de germes rencontrés dans cette affection.

Conclusion sur l'étiologie du pemphigus.

On ne peut être que frappé quand on étudie les nombreuses théories qui ont été proposées pour expliquer la genèse du pemphigus par leur diversité. Souvent même, les théories s'opposent franchement et des expériences faites par des auteurs différents, dans les mêmes conditions et avec la même bonne foi, conduisent à des résultats contraires.

S'il est toujours vraisemblable que le pemphigus est une maladie infectieuse, aucun des germes proposés ne peut être admis d'une façon certaine. Il peut donc paraître logique que l'affection puisse être provoquée par des germes différents ou même par plusieurs germes à la fois. L'hypothèse d'un virus filtrant dans la genèse du pemphigus est, semble-t-il, loin d'être encore exclue et la porte est encore ouverte à des recherches ultérieures.

On en est donc amené à conclure que le pemphigus bulleux, chronique, grave, comme d'ailleurs la maladie de Dühring, soient deux affections dans la genèse desquelles il faille considérer plusieurs facteurs :

1° Un facteur « terrain » dans lequel entrent d'une part des phénomènes de sensibilisation et, d'autre part, un état de fragilité épidermique spécial qui donne à l'affection son allure bulleuse. Ce rôle de la sensibilisation est largement confirmé par les altérations neuro-végétatives et endocriniennes que l'on a pu retrouver quelquefois dans le pemphigus, par les

résultats obtenus dans certains cas de dysendocrinisme par le traitement opothérapique, et enfin, par les bons effets accessoires des traitements généraux de désensibilisation, tels que l'autohémothérapie.

2° Un facteur microbien très variable d'ailleurs, quant à la nature du germe en cause, mais qui est prouvé par l'efficacité des thérapeutiques anti-infectieuses par rapport aux autres.

CHAPITRE III

THERAPEUTIQUE DU PEMPHIGUS

Un agent thérapeutique spécifique du pemphigus n'a pas pu encore être trouvé. Divers auteurs ont eu, avec des méthodes différentes, des résultats encourageants, mais d'autres ont eu avec les mêmes méthodes des échecs et même des déboires.

Bien souvent, on a dû reconnaître qu'une thérapeutique purement symptomatique, tant locale que générale, donnait de meilleurs résultats que l'emploi de médications soi-disant spécifiques.

Une cause d'erreur dans l'estimation de la valeur d'une thérapeutique vient de ce qu'il peut se produire dans l'évolution du pemphigus, des périodes d'amélioration qu'il est difficile, en toute honnêteté, de ne pas considérer comme spontanées.

Divers auteurs ont voulu voir dans ces pemphigus évoluant par poussées successives n'aboutissant pas à la mort, une forme spéciale de pemphigus baptisée par eux : pemphigus chronique bénin.

Nous nous garderons bien de prendre parti : il est toutefois certain que, suivant les sujets, suivant un choix plus ou moins judicieux des médications, tant locales que générales, il est des pemphigus vrais que l'on a pu voir rétrocéder, mais malheureusement, ce n'est que pour reprendre de plus belle au bout de quelque temps.

Parmi les multiples méthodes employées comme thérapeutique du pemphigus, nous pouvons citer :

1. **Comme médications locales.** — La méthode des bains prolongés de Hébra, les bains de goudron, les frictions géné-

rales avec de l'huile de cade, les bains antiseptiques avec de la potasse, du sublimé, de l'eau d'Alibour, les bains sulfureux, les bains à l'alun, les bains au permanganate, etc...

D'autres auteurs ont préconisé et emploient encore les onctions à la pâte de zinc, les pommades au plomb, etc..., au mercurochrome. D'autres emploient plus simplement des onctions à l'axonge pure ou au glycérolé d'amidon (Thibierge), etc...

Certains auteurs préfèrent l'usage des poudres à celui des pommades. Ce sont alors des poudrages avec du talc, des poudres d'amidon, de fécule, d'oxyde de zinc, de sous-nitrate de bismuth, de tan, etc. Les malades que nous avons pu suivre ont toujours manifesté une préférence marquée pour les poudrages.

Notons encore, que du point de vue local, il est indispensable de pratiquer les pansements dans les meilleures conditions d'asepsie et de n'employer que des linges et des poudres stérilisés. Notons enfin que, dans le service, nous n'avons pas employé la méthode des bains permanents.

2. Comme médications générales. — L'arsenal thérapeutique est encore beaucoup plus riche et nous ne saurions énumérer toutes les médications qui ont été proposées.

Les arsenicaux ont été employés sous toutes leurs formes et sur une grande échelle avec des résultats très variables, suivant les auteurs. Sans parler de la liqueur de Fowler qui, dans le pemphigus comme dans nombre d'affections cutanées n'est qu'une sorte de « médication-refuge », l'arsenic a été prescrit pendant quelque temps sous forme de cacodylate de fer par l'école américaine (*Archives of dermatology and syphilis*, mars 1929).

Le 606 a été employé avec un certain succès par Stumpke et Grouven, mais par contre, de Azua n'a pas observé d'amélioration. Le 914 a été préconisé par Milian, Eschweiler, Krzymansky, Weitgasser, etc..., mais, par contre, Spillmann, Michon, Lortat, Jacob, ont eu des insuccès chez leurs malades.

Des arsenicaux pentavalents, tels que le Spirocid, ont donné lieu à des améliorations entre les mains d'Oppenheim,

Vames, Ferrari, etc..., mais il n'en a pas été de même entre celles de Konrad et de Beck.

La quinine a eu aussi son heure de succès : elle a été employée soit sous forme d'un de ses sels, soit en combinant son action avec celle de l'urotropine ou de l'uréthane, soit encore, en Allemagne, où elle a été employée sous forme d'un composé de synthèse préparé aux établissements Bayer et dénommé : Plasmochine. (*Dermatologische Wochenschrift* du 24 janvier 1931.)

Le bismuth a été préconisé par Rebollo de Rio de Janeiro, mais les bons résultats recueillis par lui ne l'ont pas été par d'autres.

La radiothérapie a été conseillée par Fuchs, mais n'a pas été adoptée.

La protéinothérapie, préconisée tout d'abord par Lereboullet, a donné d'assez bons résultats à des auteurs, comme Hallopeau, Morler et Venturi. D'autres l'ont rapidement abandonnée.

A la suite des travaux de Kartamischeff sur la rétention chlorosodique du pemphigus, on a essayé en vain le régime lacto-végétarien recommandé par Radaeli.

Au contraire, Urbach considérant que la rétention chlorurée est un processus de défense, tente la surchloruration avec succès. La thérapeutique endocrinienne a été tentée, soit avec des extraits thyroïdiens, soit avec des extraits lutéïniques et a donné des résultats favorables à Langer, Bertaccini, Ferrari, Fontana, Truffi.

Spiethof, Praetorius, Hollander, Gilchrist et d'autres, ont employé, pendant quelque temps, la méthode des transfusions de sang (*Wiener Medizinische Wochenschrift*, p. 717, 760 et 804, 1930), et nombre d'auteurs, tels que Ravaut, Nicolas, Gaté, Moberg, Dupasquier, Devoto, Artem, Oulmann, Cafferty, Gougerot, Civatte et Blum, etc., ont appliqué au traitement du pemphigus bulleux, la méthode autohémotherapique, sans que cela ait pu être érigé comme thérapeutique de choix. Là comme ailleurs, l'autohémotherapie n'a agi que comme médication désensibilisatrice. Le professeur

Petges et le docteur Deprecq, l'ont appliquée dans quelques cas avec l'apparence d'une influence favorable.

De nombreux auteurs ont pratiqué des vaccinations, soit avec des stock-vaccins, soit avec des auto-vaccins préparés, soit avec le sang, soit avec le liquide des bulles des malades atteints de pemphigus. Ces méthodes ont donné des résultats appréciables à certains d'entre eux, mais d'autres, et ce sont les plus nombreux, n'ont pas pu enrayer la marche de l'affection.

La roëntgentérapie des glandes génitales, n'a conduit, sauf dans quatre cas, qu'à des résultats incertains (*Riforma Medica* du 29 juin 1931). D'autres méthodes furent proposées, telles que la médication vaso-constrictive, par Spillmann, les injections de Trypaflavine combinée avec des rayons ultra-violets, le mercurochrome, les injections de Thiosulfate de soude, d'argent colloïdal, des injections glucosées, des injections de sels d'or, par Kumer et Riehl.

Enfin, tout récemment, est paru dans les *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 9, de 1939, page 771, un article de SENICBERG relatant l'histoire de 34 cas de pemphigus bulleux foliocé ou végétant traités, le plus souvent avec succès, par des injections de sublimé. Il s'agit d'injections intra-musculaires de 1 centigramme de sublimé en solution dans 1 cm³ d'eau distillée. Le traitement doit être poursuivi pendant longtemps et les injections répétées un grand nombre de fois.

Ces succès confirment bien, nous semble-t-il, la théorie de l'origine infectieuse du pemphigus.

Nous arrêterons là cette énumération de thérapeutiques variées, pour parler plus longuement d'un groupe de produits expérimentés dans le traitement du pemphigus depuis plusieurs années déjà, et qui, entre les mains d'un grand nombre d'auteurs, ont donné des résultats si satisfaisants, qu'on peut dire qu'ils ont transformé le pronostic des pemphigus vrais.

Il s'agit de deux médicaments similaires, dont l'un, la Germanine ou « 205 Bayer » a été essayé dans le pemphigus en 1931, et l'autre, le Moranyl, connu sous le nom de « 309 » Fourneau.

Ces deux produits correspondent du point de vue de leur formule chimique, à l'urée symétrique du métaminobenzoyl-métamino - paraméthylbenzoyl - 1 - naphtylamino - 4 - 6 - 8 - trisulfonate de sodium. Ils ont été l'un comme l'autre employés avec succès dans le traitement de la maladie du sommeil. Les résultats obtenus dans cette affection ont été des plus encourageants, tant du point de vue thérapeutique que du point de vue prophylactique. De nombreuses expériences ont été faites chez l'homme et chez l'animal. Elles témoignent de l'efficacité remarquable du 309-205 dans la lutte contre la trypanosomiasse. MM. Levaditi et Klarenbeek ont fait sur le Moranyl de nombreuses recherches expérimentales, qui leur ont permis, entre autre, de publier dans les *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*, t. 184, p. 1213, les résultats suivants : Le Moranyl, administré au lapin, exerce une action prophylactique profonde et durable à l'égard de la trypanosomiasse artificielle. Injecté à la dose unique de 0 gr. 1 par kilogramme, ce produit met l'animal à l'abri de l'infection pendant au moins 39 jours. Sur 31 animaux soumis aux expériences, les auteurs n'ont enregistré que deux échecs.

Du point de vue curatif, les résultats ont été également remarquablement satisfaisants : on a cité jusqu'à 100 % de guérison dans le premier stade et 40 % dans le second.

Ce que nous venons de dire, montre assez le rôle manifeste joué par le 309-205 dans la trypanosomiasse en particulier et comme médication anti-infectieuse en général.

En 1931, Fritz Veiel, médecin de l'Hôpital des maladies cutanées à Stuttgart, persuadé de la nature infectieuse du pemphigus, eut l'idée d'appliquer à cette maladie le traitement par la Germanine et très vite le succès dépassa toutes les espérances.

Nous ne saurions mieux faire que de rappeler brièvement quelques observations publiées par cet auteur dans le *Munch. Med. Woch.* du 27 novembre 1931, d'abord, et par d'autres ensuite.

Observation n° 1. — Il s'agit d'une jeune fille de 24 ans, fille de ferme, qui est soignée depuis treize mois pour un pemphigus bulleux par des médicaments de la série quininique ou arsenicale, sans

que des modifications vers le mieux soient observées. Le pemphigus est généralisé à tout le corps, mais épargne les muqueuses. L'état général empirant, on fait 4 injections de Germanine intraveineuses d'un gramme chacune. Les injections sont espacées d'une semaine environ. Rapidement une amélioration très sensible se fait sentir, tant au point de vue de l'état local, qu'au point de vue de l'état général et deux mois après le début du traitement par la Germanine, la jeune fille quitte l'hôpital guérie. Revue quatre mois après sa sortie, elle était en parfaite santé.

Observation n° 2. — Un homme de 52 ans est traité depuis deux ans pour un pemphigus à forme bulleuse qui, depuis quelque temps, se transforme en pemphigus foliacé. L'état général est nettement déficient. On entreprend le traitement par la Germanine et, dès les premières injections, une nette sédation des phénomènes locaux se produit. L'état général s'améliore de même et malgré une petite rechûte bulleuse immédiatement jugulée par trois injections de Germanine, le malade quitte l'hôpital complètement guéri moins de cinq mois après son entrée.

Observation n° 3. — Une femme de 66 ans est atteinte depuis deux ans d'un pemphigus bulleux ayant débuté par la muqueuse buccale puis s'étant étendu à toute la partie supérieure du corps.

Les éléments cutanés sont très prurigineux. Les lésions buccales et bucco-pharyngées entraînent de la dysphagie. Il y a amaigrissement marqué. L'état général est mauvais. On pratique quatre injections intraveineuses de Germanine.

Les éléments bulleux s'atténuent et disparaissent rapidement sur la peau. Sur les muqueuses, ils se montrent un peu plus tenaces, mais tout rentre dans l'ordre au bout de cinq mois. La malade, guérie, a présenté de très bonnes suites.

Observation n° 4. — Il s'agit d'une malade de 32 ans qui présente un pemphigus à forme bulleuse de la peau et des muqueuses. Il y a amaigrissement et fièvre vespérale. On pratique trois injections de Germanine. Très vite l'état cutané s'améliore, mais l'état général reste mauvais et trois semaines après son entrée, la malade meurt d'une broncho-pneumonie.

Le docteur Veiel conclut à l'efficacité remarquable du traitement par la Germanine. Il note après chaque injection, une très nette poussée thermique et une albuminurie assez forte. Ces accidents rétrocedant très rapidement après la cessation des injections, il estime qu'ils ne doivent pas décourager le praticien dans la poursuite du traitement.

Un autre auteur, le docteur O. Sunder, publie l'histoire d'une femme de 68 ans atteinte depuis deux semaines d'un pemphigus à forme bulleuse. Les éléments sont très prurigineux. L'état général est peu satisfaisant : il y a inappétence, amaigrissement et sensation de fatigue. Un essai de traitement par la quinine-uréthane paraît provoquer une légère amélioration suivie d'une nouvelle poussée bulleuse. On pratique alors quatre injections de Germanine. Le succès est déconcertant. La formation de bulles s'arrête, les anciennes lésions s'atténuent et disparaissent rapidement. Une cinquième injection amène la guérison totale. Les suites furent excellentes.

Joseph Dengel publie à son tour, dans le *Journal médical de Munich* du 7 mars 1935, les deux observations suivantes :

Observation n° 7. — Une femme de 73 ans présente depuis deux ans un pemphigus bulleux ayant débuté par les pieds et les mains et envahissant de plus le tronc et le visage. Au point de vue somatique, l'examen révèle de plus une insuffisance mitrale nette.

On injecte en tout à la malade par la voie intra-veineuse 6 gr. 50 de Germanine. Dès la première injection, la poussée bulleuse s'arrête. La malade sort rapidement guérie de l'hôpital. Revue deux ans après, elle est en parfaite santé.

Observation n° 8. — Il s'agit d'une femme de 35 ans, atteinte d'un pemphigus bulleux caractéristique. Elle présente de plus un rétrécissement mitral d'origine rhumatismale, à la limite de la décompensation. Le traitement par la Germanine est mis en œuvre et dès la troisième injection, la poussée bulleuse s'arrête. Les bulles anciennes disparaissent et l'état cutané reprend son intégrité pendant neuf mois au bout desquels la malade meurt d'œdème aigu du poumon.

Observation n° 9. — Le docteur H. Muhlpsfordt publie dans le

Journal médical de Munich du 28 février 1938, l'observation d'une femme de 71 ans qui présente, depuis quelque temps, un pemphigus bulleux à forme hémorragique.

Les bulles occupent surtout les membres, la région génitale et la partie supérieure du thorax. Certaines ont conflué et atteignent la taille d'une soucoupe. Les muqueuses sont intactes. Les bulles se produisent par poussées successives s'accompagnant de fièvre pendant trois ou quatre jours. L'état général est mauvais. L'inappétence est complète.

Du point de vue du laboratoire, il y a 14% d'éosinophiles dans le sang. Les autres épreuves hématologiques n'apportent rien d'intéressant. La réaction de Wassermann est négative. Il n'y a pas d'albumine. L'auteur a pratiqué cinq injections de Germanine à un gramme chacune. Elles furent très bien supportées si l'on n'en excepte la légère élévation thermique habituelle. L'éruption bulleuse s'atténue rapidement... Ça et là, quelques nouvelles bulles se forment sur les mains et les pieds surtout. Elles sont beaucoup plus petites que les précédentes. Le signe de Nicolsky devient de moins en moins net. L'état général s'améliore à vue d'œil. L'éosinophilie baisse à 7%. La malade est considérée comme guérie.

Observation n° 10. — L'auteur essaye ensuite d'appliquer le traitement par la Germanine à une malade atteinte de dermatite polymorphe douloureuse de Duhring-Brocq. Il s'agit, en l'occurrence, d'une femme de 34 ans qui a déjà, dans ses antécédents, de nombreuses poussées vésiculo-bulleuses avec vif prurit, forte éosinophilie et conservation d'un bon état général. Dès les trois premières injections de Germanine, le prurit diminue nettement. Les vésicules disparaissent laissant à leur place une légère pigmentation rosâtre. Revue douze mois après, la malade n'a pas encore présenté de récides. Elle n'avait pas l'habitude d'une si longue accalmie.

Le pemphigus à forme bulleuse chronique, n'a pas été seul à bénéficier de la thérapeutique par le Moranyl, mais aussi le pemphigus végétant et le pemphigus foliacé.

Observation n° 11. — C'est ainsi que le professeur Pautrier publiait dans le *Bulletin de la Société française de Dermatologie* du 7 juillet 1934, l'observation suivante : une demoiselle de 51 ans entre dans

son service présentant un pemphigus végétant typique avec lésions des muqueuses et des lésions cutanées à tous les stades de leur évolution. L'état général de la malade n'est pas mauvais... La fièvre oscille autour de 37,5-38. Toutefois l'alimentation est gênée par les lésions bulleuses de la bouche.

En dehors du traitement local avec des grands bains journaliers et des onctions à la vaseline au collargol, la malade reçoit une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de Moranyl et quatre injections intramusculaires de 1 gramme de Germanine en l'espace de quatre semaines.

Dès que la malade eut reçu les trois premières injections, soit 2 gr. 5, une amélioration nette de l'état cutané fut constatée. Les parties végétantes s'aplanissaient avec une surprenante rapidité. Les dernières végétations des aines, plus rebelles, furent traitées par les rayons X, et la malade quitte l'hôpital guérie après cinq semaines de traitement.

Il nous paraît très important de noter que, ici comme dans presque tous les cas que nous connaissons, l'injection de Moranyl, tant par voie intra-veineuse que par voie intra-musculaire, a été suivie d'une poussée thermique.

Cette malade, ainsi que cela se produit d'ailleurs dans la plupart des cas, a présenté également une albuminurie existant parfois à l'état de traces, parfois en quantité plus marquée. Notons également, conséquemment sans doute aux injections intra-musculaires, la survenue de deux abcès chauds de la région fessière.

Observation n° 12. — La deuxième observation publiée par M. le professeur Pautrier est celle d'une femme de 45 ans soignée dans son service depuis dix mois environ pour un pemphigus foliacé. Le traitement a constitué successivement en plusieurs séries de Sulfarsénol, de multiples injections intra-veineuses de Septicémine, de l'extrait thyroïdien, etc... Ces diverses médications n'ont pas empêché cette affection de s'installer dans la chronicité. L'état général est par moments très mauvais et cependant la chimie du sang est en tous points normale. Les réactions sérologiques sont négatives.

Le traitement au Moranyl est alors essayé : la malade reçoit en deux mois et en tout : 7 gr. 5 de Moranyl et 3 gr. 5 de Germanine.

Les accidents ont été marqués par la présence d'une albuminurie

qui a atteint 25 centigrammes dès la première semaine du traitement. Cette albuminurie a d'ailleurs disparu complètement et graduellement dès la dernière injection. La température a été irrégulière, montant parfois à 40 mais restant le plus souvent aux environs de 38.

L'état cutané a été bien amélioré par le traitement. La peau, toutefois continue à desquamer. L'état général est bien meilleur. L'appétit est revenu. La malade reprend du poids.

En somme, très nette amélioration, sinon guérison par le Moranyl.

M. le Professeur Pautrier enregistre ces deux résultats avec satisfaction. Il souligne surtout, celui relatif au pemphigus végétant dont le pronostic est, en général, si grave. Nous devons toutefois à la vérité, de dire que cette amélioration ne se maintint pas : deux mois environ après, la malade présenta une rechute et mourut au bout de quelques semaines.

Voici encore une autre observation publiée par les docteurs Marcel Pinard et Raymondaud, dans le *Bulletin de la Société française de dermatologie* du mois de février 1939 :

Observation n° 13. — Il s'agit d'un homme de 61 ans ayant subi cinq semaines auparavant une prostatectomie en deux temps et qui présente depuis une éruption bulleuse dont les éléments sont remplis d'un liquide citrin. Les lésions cutanées occupent principalement les membres et surviennent par poussées successives. Il n'y a pas de bulles sur les muqueuses. L'état général est assez bon. La température oscille autour de 37. Le malade est cependant encore assez fatigué par son opération. Par ailleurs, les recherches biologiques n'apportent aucun témoignage intéressant.

Le traitement prescrit par les auteurs a consisté localement en applications de solution au vert et violet de méthyle et du point de vue général en injections intramusculaires de Moranyl. Le malade a reçu en tout 7 gr. 5 de ce produit. Très rapidement, une amélioration très marquée de l'état général et de l'état local est survenue et le malade a pu rentrer chez lui cinq semaines après son entrée, ne présentant aucune bulle en évolution et avec un état général très satisfaisant.

Observation n° 14. — Le docteur Yves Bureau publie à son tour, en 1936, une observation concernant un pemphigus végétant guéri par le Moranyl. Il s'agit d'une femme de 56 ans qui présente depuis trois mois au niveau de la bouche des bulles à tendance extensive, rapidement remplacées par des ulcérations sanieuses et fétides et au niveau de l'anus et de la vulve, de volumineuses végétations condylomateuses à surface érosive analogues aux plaques muqueuses syphilitiques. L'état général est altéré : il y a amaigrissement, teint subictérique et sensation de fatigue. La température atteint souvent 39°. Par ailleurs, l'examen hématologique révèle une éosinophilie à 7% et une mononucléose marquée. Une biopsie pratiquée au niveau d'une végétation péri-anale montre au microscope des lésions typiques de pemphigus végétant.

L'état de la malade empire assez rapidement, tant du point de vue cutanéomuqueux, que du point de vue général.

La muqueuse buccale est le siège d'ulcérations recouvertes d'un enduit blanchâtre et adhérent. Aux points où il n'y a pas d'ulcérations, la muqueuse est rouge vif, œdématisée et atrocement douloureuse.

L'éosinophilie pendant ce temps oscille entre 15 et 20%. Il n'y a pas d'albumine dans les urines.

On fait alors quatre injections de 0 gr. 50 de Moranyl, espacées de 5 à 6 jours. Rapidement s'installe une albuminurie à 0 gr. 25 par litre. Les lésions cutanéomuqueuses rétrocedant avec rapidité, l'état général s'améliore. L'éosinophilie baisse à 10%. Le traitement est continué par quatre injections intramusculaires d'un gramme de Moranyl. Les urines sont toujours très fortement albumineuses. Les auteurs ont noté jusqu'à 1 gr. 75 d'albumine pour mille. Pendant ce temps, l'amélioration devient véritablement déconcertante : les lésions cutanéomuqueuses sont pratiquement guéries, mais leur surface est encore le siège d'une pigmentation brun foncé presque noire, d'aspect réticulé qui, d'ailleurs, s'atténue peu à peu.

L'albuminurie rétrocede petit à petit complètement. L'éosinophilie est maintenant à 5%. La fièvre a disparu. La malade n'étant plus gênée par ses lésions buccales, a recouvré bon appétit.

La convalescence se poursuit lentement mais sûrement. La malade sort de l'hôpital pratiquement guérie, mais présentant encore au niveau de ses anciennes lésions un peu de pigmentation. Les auteurs

ont revu la malade tous les trois mois pendant un an, et ils l'ont trouvée en parfaite santé.

Trois ans après, la personne en question se portait encore à merveille. Les auteurs soulignent cet important succès et pensent qu'aucun médicament n'est capable de donner des résultats analogues. (Cf. *Bulletin de la Société française de Dermatologie* du mois de juillet 1938, page 1307).

Nous allons maintenant présenter quelques observations que nous devons à l'obligeance de notre Maître, M. le Professeur Petges, et qui concernent des malades traités dans son service.

Ces observations seront résumées.

Observation n° 15 (Résumée professeur Petges et Dr Deprecq). — Mme L..., Marie, 51 ans, cultivatrice, entre dans le service, le 21 mars 1939, pour pemphigus à forme bulleuse.

Le début de l'affection remonte à quatre mois. A cette époque, Mme L... était en parfaite santé. Petit à petit, apparurent sur les membres d'abord, puis sur le corps, de petits éléments papuleux, prurigineux, de la taille d'un grain de mil à celle d'une lentille et d'allure urticarienne. Très vite, les éléments papuleux se transformaient en éléments bulleux caractéristiques. Bientôt de larges bulles s'étendirent sur toute la surface du corps, ne respectant que le visage et le cuir chevelu.

En même temps, un certain nombre de bulles apparurent dans la cavité buccale, dans l'isthme du gosier et dans le rhinopharynx. A son entrée à l'hôpital, la malade est très amaigrie, inappétente, très fatiguée et bref dans un état si mauvais que l'on serait prêt à désespérer de faire quelque chose pour elle.

L'examen montre sur tout le corps de grosses bulles hémisphériques dont quelques-unes se sont ouvertes, mettant à nu le derme sous-jacent, derme rouge-vif et sanguinolent. Presque toute la surface du corps est recouverte de lésions à tous les stades de leur évolution. Le signe de Nikolsky est fortement positif. Les bulles bucco-naso-pharyngées gênent fortement la respiration et la déglutition.

La formule hémoleucocytaire donne les chiffres suivants (Docteur Mougneau) :

Polynucléaires neutrophiles.....	60%
Polynucléaires éosinophiles.....	20%
Lymphocytes.....	22%
Monocytes	16%

Les hématies sont au nombre de 3.100.000.

Hémoglobine : 67%.

La réaction de Wassermann est négative dans le sang.

L'urée est au taux de..... 0,20 grammes par litre

Le cholestérol 1,80 — —

Le glucose 1,20 — —

L'acide urique 0,040 — —

L'analyse des urines donne les renseignements suivants :

Sédiment abondant.

Réaction hyperacide.

Densité 1020.

Urée 23,6 grammes par litre

Phosphates..... 2,2 — —

Chlorures en NA Cl 4,5 — —

Albumine 0,10 — —

Glucose, acétone, pigments biliaires : absence.

L'analyse cytologique du liquide des bulles donne les chiffres suivants :

Leucocytes polynucléaires	70%
Eosinophiles.....	8%
Lymphocytes.....	8%
Monocytes	14%

Le traitement local, institué tout d'abord, comprend des bains au sulfate de cuivre et des onctions à la crème de zinc. Comme traitement général : la malade reçoit d'abord une première série d'injections intraveineuses de Moranyl. Le poids total de produit injecté est de 4 gr. 25. Les injections ont été faites à doses progressivement croissantes, soit vingt-cinq centigrammes, puis cinquante, puis deux fois soixante-quinze et enfin deux fois un gramme. Elles ont été espacées de trois ou quatre jours pour les premières et de six à sept jours pour les dernières.

L'albuminurie qui se cantonne autour de cinq à dix centigrammes par litre, lors des premières injections, monte à quarante et soixante-

dix centigrammes au moment et à la suite des plus fortes doses injectées.

La température qui se maintient depuis l'entrée de la malade autour de 38° a tendance à s'accuser un peu lors des injections.

Dès cette première série, l'état de la malade change du tout au tout. Il n'y a plus de nouvelles bulles. Les anciennes disparaissent rapidement. L'épiderme reprend sa coloration normale. Le signe de Nikolsky est de moins en moins marqué.

L'état général est également bien meilleur. L'appétit revient. La malade engraisse. Les forces reviennent.

Les bulles buccales, après avoir disparu, réapparaissent un peu. Aussi, après un repos d'un mois pendant lequel l'état général de la malade continue à s'améliorer, pratique-t-on une nouvelle série de Moranyl. La malade reçoit ainsi, en l'espace d'un mois environ, 3 gr. 50 du produit, soit en tout, en comptant le poids injecté à la première série, 7 gr. 75.

La malade quitte l'hôpital quinze jours après cette deuxième série, dans un état plus que satisfaisant.

Sa formule hémoleucocytaire est, au moment de sa sortie, la suivante (Docteur Mougneau) :

Lemcocytes polynucléaires	66%
Eosinophiles.....	4%
Lymphocytes	26%
Mononucléaires.....	4%

Hématies : 4.712.000.

Hémoglobine : 80%.

Si l'on veut bien se reporter aux chiffres de la formule pratiquée à l'entrée de la malade à l'hôpital, on conviendra de l'évidence et du degré de l'amélioration.

Cette observation est de date manifestement trop récente pour que nous puissions juger avec un recul suffisant de la guérison définitive de la malade. Nous tenons néanmoins à souligner le rôle véritablement miraculeux que le traitement par le Moranyl a joué chez elle.

Les nouvelles de notre malade sont, renseignements pris, très bonnes, malgré l'apparition de temps à autre de quelques bulles isolées mais l'état général reste excellent et la malade continue à vaquer à ses occupations.

Voici encore une autre observation, toujours due à l'obligeance du professeur Petges, observation qui, tout en étant un peu moins saisissante que les précédentes, n'en est pas moins intéressante à citer :

Observation n° 16 (Pr Petges). — Mme Du..., 79 ans, entre dans le service du professeur Petges le 8 juin 1938 pour une éruption bulleuse généralisée à tout le corps. Le début de l'affection remonte au milieu du mois de février de la même année. A ce moment-là, cette personne, alors qu'elle se trouvait parfaitement bien portante, vit apparaître sur presque tout son corps, de petites macules lenticulaires et très prurigineuses. Elle comparait elle-même ses sensations à des « langues de feu ». Un mois environ après, elle vit survenir des bulles remplies de liquide clair dont la périphérie érythémateuse était fortement prurigineuse. Entre temps, la malade avait conservé, pour son âge, un état général relativement bon. Néanmoins, son médecin, devant la ténacité des poussées bulleuses et les phénomènes subjectifs qu'elles entraînaient, la fit entrer dans un service hospitalier spécialisé.

A son entrée à l'hôpital, elle présente, du point de vue cutané, des lésions pemphigoides à tous les stades de leur évolution : bulles plus ou moins pleines et de toutes les dimensions, croûtes, plaques érythémateuses, vestiges de bulles anciennes, etc... Elle se plaint beaucoup d'un vif prurit et de sensations de brûlures. Les lésions cutanées occupent avec prédilection la partie supérieure du corps et les membres. Au point de vue des muqueuses, on ne peut rien relever d'anormal.

L'état général de la malade est, répétons-le, assez satisfaisant. La formule hémoleucocytaire de la malade n'offre rien de particulièrement intéressant à signaler. Par contre, la cytologie du liquide des bulles est la suivante (Dr Mougneau) :

Cellules épithélioïdes	24%
Cellules lymphoïdes	35%
Polynucléaires neutrophiles	15%
Polynucléaires éosinophiles	25%
Mastzellen	1%

L'ensemencement du liquide ne donne aucune culture.

L'analyse des urines ne montre rien d'anormal et les réactions sérologiques du sang sont négatives.

Du 20 juin au 17 août, on commence le traitement au Moranyl en y adjoignant des séances d'autohémothérapie. On injecte ainsi par la voie intra-musculaire, 6 gr. 50 de Moranyl et 150 centimètres cubes de sang en 15 séances.

L'état cutané s'améliore mais bientôt, la malade a une rechute. On recommence une nouvelle série de Moranyl intra-musculaire et on fait dix séances d'autohémothérapie.

Pendant la première série de Moranyl, l'albuminurie s'est maintenue entre 10 et 20 centigrammes par litre. Pendant la seconde série qui a été pratiquée du 14 septembre au 10 novembre et pendant laquelle 6 grammes ont été injectés, elle s'est maintenue plutôt aux environs de dix centigrammes, mais est montée par moments à trente et quarante centigrammes.

Au cours de cette deuxième série de Moranyl, la malade a présenté une cystite purulente qui a nécessité son transfert dans le service d'urologie de M. le professeur Duvergey. L'analyse bactériologique des urines montra un pus abondant constitué par de l'entérocoque, du staphylocoque et du streptocoque. Le traitement, avec des lavages de vessie au nitrate d'argent, a rapidement débarrassé la malade de ses troubles vésicaux et elle est revenue dans le service du professeur Petges un mois après son départ. L'état de la malade est bien amélioré. Toutes les bulles ont disparu sauf une sur le dos du pied. La malade présente encore quelques vestiges de ses lésions sur les membres, sous la forme de macules érythémateuses légèrement prurigineuses. Malgré tous les efforts faits en vue de garder la malade encore quelques jours, elle veut absolument s'en aller et quitte l'hôpital le 10 janvier 1939. Les suites ont été excellentes et nous avons encore eu tout dernièrement de bonnes nouvelles de cette malade.

Nous devons malheureusement convenir qu'il est des cas où la thérapeutique du pemphigus par le Moranyl semble échouer. Voici à ce propos l'observation d'une malade soignée dans le service du professeur Petges :

Observation n° 17 (Pr Petges et Dr Deprecq). — Mme Ch... Madeleine, 48 ans, entre à l'hôpital le 12 octobre 1938 pour éruption bulleuse généralisée. Le début de l'affection remonte à deux mois environ. A ce moment, cette personne, jusque-là en parfaite santé,

se mit à souffrir de la gorge. Un médecin consulté traita la malade par des gargarismes et des inhalations. Deux jours après : apparition d'une bulle dans le dos. Dans l'espace de quinze jours, l'éruption envahit la poitrine, le dos et le ventre.

C'est à ce moment que la malade entre à l'hôpital où l'on constate les lésions suivantes . bulles à tous les stades de leur évolution sur le dos, le ventre et le potrine; quelques-unes encore autour de la vulve. Dans la bouche, on trouve également des lésions bulleuses sur les piliers du voile du palais, sur les muqueuses jugales et labiales, sur la base de la langue, ainsi que sur les cartilages arythénoïdes.

Les lésions cutanées sont prurigineuses. L'état général est assez satisfaisant : il n'y a pas d'amaigrissement, pas ou peu de perte de l'appétit. La température se maintient entre 37°5 et 38°. Le traitement par le Moranyl est entrepris à la date du 8 novembre : on pratique, dans l'espace de cinq semaines, des injections intra-veineuses de 3 gr. 50 du produit. En même temps, on fait une dizaine de séances d'autohémothérapie. L'état cutané est sensiblement amélioré. Il n'en est pas de même de celui des muqueuses : de nouvelles bulles apparaissent dans la bouche. L'état général devient médiocre, l'appétit diminue, la malade maigrit et s'affaiblit. La fièvre monte un peu. Des phénomènes de cystite se déclarent. On fait à la malade du Solucamphre et de la Septicémine. Le cœur devient irrégulier et on a alors recours à la digitaline. La malade est de plus en plus faible et finit par mourir dans un syndrome d'excitation cérébrale.

Il est à noter que pendant son traitement au Moranyl, l'albuminurie de la malade est restée à l'état de traces. Pendant deux jours seulement, elle est montée à deux et à quatre centigrammes par litre.

La nécropsie de la malade en question n'a rien révélé d'anormal du côté du cœur et des poumons, mais on a trouvé un petit néo de la vessie à son début. Ceci est intéressant et est à rapprocher de l'article du Professeur Petges publié dans le *Bulletin de la Société française de dermatologie* du mois de décembre 1923, page 504, à propos de la coexistence de pemphigus et de cancer.

Voici encore un cas malheureux, malgré un traitement par le Moranyl.

Observation n° 18 (Pr Petges et Dr Deprecq). — Mme Pi..., 53 ans, cultivatrice, entre dans le service du Pr Petges, le 21 août 1939, pour pemphigus généralisé à forme bulleuse.

Le début de l'affection remonte à quatre mois environ par l'apparition, en pleine santé, de petits éléments papuleux, prurigineux, de la taille d'un grain de mil sur le cuir chevelu.

L'éruption prend rapidement la forme bulleuse, et ne tarde pas à envahir la presque totalité du corps, malgré le traitement prescrit par le médecin consulté alors, et qui a consisté en antiseptiques intestinaux d'abord et en séances d'autohémothérapie ensuite.

A son entrée à l'hôpital, la malade présente un pemphigus généralisé typique. Les bulles occupent une grande partie de la surface cutanée. Elles entraînent un vif prurit. Il n'y a pas de lésions sur les muqueuses.

L'état général est loin d'être satisfaisant. La malade a peu d'appétit. Elle a passablement maigri. Les souffrances que lui causent son état cutané empêchent tout sommeil. La température oscille entre 38 et 39 degrés. Il n'y a rien dans les antécédents qui mérite d'être rapporté. Les réactions sérologiques du sang sont négatives. La formule hémoleucocytaire pratiquée, dès son entrée dans le service, donne les chiffres suivants (Dr Mougneau).

Polynucléaires neutrophiles.....	86%
Monocytes	10%
Lymphocytes.....	2%
Eosinophiles.....	2%
Hématies	4.650.000
Hémoglobine	80%

L'examen des urines les montre normales, il y a cependant 2 centigrammes d'albumine par litre.

On fait à la malade une série d'injections intra-musculaires de Moranyl. L'état cutané aux lieux d'élection ne permettant pas les injections intraveineuses, on injecte ainsi, en l'espace de trois semaines, 3 gr. 50 de Moranyl. Tout d'abord l'état général paraît s'améliorer. L'appétit revient un peu. Les selles sont plus régulières et les urines, encore qu'en quantités réduites, sont plus abondantes. L'état cutané, par contre, s'est modifié, mais non amélioré : en effet, l'aspect de la peau est devenu celui du pemphigus foliacé avec un suintement abondant sous les squames. Le signe de Nikolsky est

positif et se produit au moindre frottement, au moindre coup d'ongle.

Peu à peu, l'état général redevient mauvais. La température présente de grandes oscillations. Elle monte ainsi en clocher à plusieurs reprises jusqu'à 40,2. Les urines deviennent rares (moins de 300 gr. par jour). On fait à la malade 10 injections de Septicémine, mais la température ne se modifie guère.

La malade se plaint d'une douleur vive au niveau du flanc avec tuméfaction et rougeur localisée à cet endroit. On incise, peu de jours après, une vaste collection purulente assez importante localisée en ce point. Peu à peu, malgré l'incision, il se forme dans la région un vaste placard avec abcès gangréneux occupant presque tout le flanc droit. On fait du sérum anti G. G., mais malgré cela, l'état général empire à vue d'œil et la malade meurt quelques jours après.

Voici, par contre, une observation dans laquelle le Moranyl a donné des résultats tout à fait encourageants. L'histoire de cette malade nous a été communiquée par M. le Professeur Petges :

Observation n° 19 (Pr Petges). — Mme P..., 58 ans, cultivatrice, entre dans le service le 5 avril 1937, pour un pemphigus bulleux qui a débuté six mois avant alors que cette personne se trouvait en pleine santé.

Les lésions cutanées sont disséminées sur la presque totalité du corps, avec une prédilection pour les membres inférieurs. Elles sont constituées soit par des bulles remplies d'une sérosité citrine, soit par des vésicules, soit enfin par des placards érythémateux, vestiges de bulles anciennes. Par endroits et au début de son séjour à l'hôpital, les éléments vésiculeux prédominent et ont tendance à prendre une disposition en arc de cercle rappelant ainsi l'aspect de la dermatie herpétiforme de Dühring. Le diagnostic de pemphigus ne fait toutefois pas de doute, car les éléments bulleux typiques sont en immense majorité et le signe de Nikolsky est nettement positif.

Par ailleurs, il n'y a pas de lésions bulleuses sur les muqueuses. L'état général de la malade est en tous points satisfaisant. Les réactions sérologiques sont négatives.

La formule hémoleucocytaire révèle, comme choses intéressantes

à signaler : 76% de polynucléaires et 3% d'éosinophiles seulement (Dr Mougneau). Deux hémocultures pratiquées peu de temps après l'entrée de la malade à l'hôpital sont négatives. Les urines ne contiennent pas d'albumine.

On fait à la malade une première série de 6 grammes de Moranyl. Le traitement est réparti sur un laps de temps d'un peu moins de huit semaines. Les lésions cutanées se sont rapidement améliorées. Il n'y a pour ainsi dire plus de nouvelles bulles. Les anciennes sont en train de se dessécher et de disparaître. L'albumine n'apparaît à aucun moment dans les urines. L'état général est toujours excellent. La malade n'a pas de fièvre, mais elle se plaint toutefois d'un prurit assez marqué au niveau des éléments.

Au bout d'un mois environ d'interruption, les bulles ont tendance à réapparaître et on est obligé de recommencer une nouvelle série de Moranyl. On en injecte ainsi 3 gr. 50. L'amélioration encore une fois ne se maintient pas, et ce n'est qu'après une nouvelle reprise du traitement qui comprend cette fois 6 gr. 50 du produit, que la malade est débarrassée de ses lésions cutanées. Revue deux ans après, cette personne continue à se bien porter.

Il nous paraît intéressant d'attirer l'attention sur ce fait que dans cette observation, la malade a reçu en tout 16 grammes de Moranyl en cinq mois et qu'elle n'a jamais présenté dans ses urines la moindre trace d'albumine.

Nous allons, pour terminer, publier deux observations relatives à deux malades soignés en dehors du service du Professeur Petges.

Observation n° 20 (Dr G. Petges et Dr E. Suant). — M. P..., 56 ans, graveur-lithographe, présente l'histoire suivante : vers le 8 novembre 1937, alors qu'il était bien portant, il fut atteint au niveau des deux poignets, d'un prurit intense avec eczématisation et œdème. Peu après, les deux membres supérieurs présentent, dans leur totalité, les mêmes lésions. Au bout de quinze jours environ, l'éruption prend le type bulleux et se généralise à tout le corps. Les phénomènes généraux sont d'emblée très marqués : température élevée, délire nocturne et souvent diurne à type professionnel, tremblement généralisé avec trémulation fibrillaire de la langue,

bien que le malade paraisse exempt d'éthylisme, anorexie, nausées, vomissements, urines rares, le tout présentant les caractères d'une infection septicémique à allure grave.

Pendant la première décade de décembre, les phénomènes locaux et généraux sont toujours très marqués : poussées bulleuses successives et subintrantes, fièvre élevée et oscillante. Les bulles sont de taille variable, de la grosseur d'une noisette à une noix et même à un petit œuf de poule. Elles occupent tout le corps sauf le cuir chevelu. Leur naissance est précédée de la formation de plaques rouges, infiltrées, presque confluentes, mais malgré tout disséminées et sans tendance au groupement. Les bulles s'ouvrent ensuite et c'est alors la période des plafonds des bulles flottant dans la sérosité, puis la formation de croûtes sans arriver, sauf exception, à la suppuration, grâce aux soins dévoués et intelligents d'un infirmier occasionnel très compréhensif. Jusque vers le milieu de décembre, les muqueuses ont été épargnées ; mais à cette date, il se produit un gonflement douloureux de l'amygdale gauche s'accompagnant d'une dysphagie intense en imposant pour quelques jours pour une angine phlegmoneuse. Au bout de peu de temps, une grosse bulle est apparue qui s'est ouverte spontanément.

Les bulles cutanées sont pour la plupart remplies d'une sérosité claire qui s'est à plusieurs reprises révélée stérile à la fois par la culture et par l'examen direct. L'hémoculture faite sur des milieux variés n'a donné que des résultats négatifs.

Le reste de l'examen ne montre pas grand'chose d'intéressant à signaler. Le foie et la rate sont de volume normal. Il n'y a aucune manifestation pulmonaire ou cardio-aortique digne d'attirer l'attention.

La formule hémoleucocytaire pratiquée par le Dr Dognon, donne les résultats suivants :

Globules rouges	3.850.000
Globules blancs	17.500
Leucocytes polynucléaires neutrophiles..	70%
— — basophiles ...	1%
— — éosinophiles .	1%
Petits mononucléaires	18%
Moyens	5%
Grands	5%

L'hémoglobine est à 70% de la normale.

Après la période de début, accompagnée d'anorexie, l'appétit est revenu. Le malade s'alimente. La langue reste humide, mais saburrale. Les digestions sont bonnes. Il n'y a pas de constipation, mais toutefois un météorisme abdominal très accusé. La fièvre, cependant, reste élevée avec d'importantes oscillations et elle ne diminuera que sous l'influence du traitement au cours du mois de février.

Disons encore que ce malade n'a, dans ses antécédents, rien de très important à mentionner. Il a été atteint, en 1915, d'une méningite cérébro-spinale, guérie sans séquelles. A la suite d'un accident de chemin de fer, il a été pendant la dernière guerre, amputé des deux membres inférieurs : au tiers inférieur pour la cuisse droite et au lieu d'élection pour la jambe gauche. Son père est mort à 72 ans d'affection cardiaque, et sa mère, malgré son âge avancé, est encore alerte. Par ailleurs, il est exempt de syphilis et insoupçonnable d'éthylisme comme nous l'avons déjà dit.

Etant donnés les signes présentés par ce malade, le diagnostic du pemphigus bulleux grave ne peut faire aucun doute. Certes, le malade présenta, au début de l'évolution de son affection, un prurit si vif que l'on pouvait penser à une dermatite de Dühring-Brocq, mais, d'autre part, les signes ne manquent pas qui affirment la certitude du diagnostic de pemphigus : monomorphisme de l'éruption, allure septicémique de l'état général, absence d'éosinophilie, signe de Nikolsky positif, etc.

Le pronostic de l'affection présentée par ce malade a été des plus réservés pendant longtemps et à plusieurs reprises, on a pu désespérer de sa guérison.

Le traitement a consisté essentiellement en une succession de médications anti-infectieuses isolées ou associées : il lui a, en effet, été administré de la quinine et de la septicémine en alternance avec du Rubiazol et surtout à partir du 12 décembre des injections intra-veineuses de Moranyl à la dose totale de 5 gr. 50 en un laps de temps de quatre semaines. Après cette série on a pratiqué, pendant douze jours, une injection de septicémine intra-veineuse puis ensuite, à partir du 1^{er} février, nouvelle série de Moranyl d'un total de 6 grammes.

Finalement, à la fin de février, la guérison était obtenue. La

température s'est abaissée progressivement à 38 et à 37 degrés, et l'état cutané est rapidement revenu à la normale.

Il nous a paru intéressant de signaler ce résultat concernant un cas exclusivement traité par une thérapeutique anti-infectieuse. Malgré la succession des médications employées, nous conservons l'impression que l'élément thérapeutique décisif a été le Moranyl. Cette médication a été, en tous cas, très bien supportée, tout en provoquant souvent une petite élévation de température de 1 à 1 degré et demi.

Voici enfin maintenant, notre dernière observation relative au traitement par le Moranyl du pemphigus bulleux chronique grave. Comme les autres, elle sera résumée.

Observation n° 21 (Dr André Petges et Dr Mear). — Mme X..., âgée de 53 ans, est une femme très forte, pesant plus de 100 kgr.; au mois de février 1939, au cours d'un voyage sur la côte d'Azur, elle présente un état grippal léger avec angine, le tout disparaissant en quelques jours, sans repos ni ingestion de médicaments.

Au début du mois de mars, elle a présenté, dit-elle, un peu de rougeur au niveau du cou, à la suite de laquelle apparurent des bulles rapidement généralisées.

Le 14 mars, à l'examen, on note une éruption caractéristique de pemphigus bulleux, avec bulles généralisées et d'un volume anormal. Au niveau de l'abdomen, ces bulles ont un volume supérieur à celui d'une demi-orange. Plusieurs bulles dans cette région sont confluentes formant une véritable nappe de liquide, sous tension moyenne. Au niveau des avant-bras et des poignets, les bulles sont aussi en nappe. Le contenu est par endroits franchement hémorragique; sur le dos, les cuisses (face postérieure), les bulles ont éclaté sous la pression du corps et le derme est à nu à leur niveau, formant des placards érodés d'une surface supérieure à la surface d'une main. Lésions péri-buccales et périnariaires. Pas de lésions de la langue ni de la face interne des joues. Température oscillant autour de 38°-39°. Signe de Nikolsky se produisant non seulement avec l'ongle, mais aussi avec une très légère pression des doigts, en particulier au niveau de la poitrine et de la face antérieure des cuisses, 0 gr. 20 cgr. d'albumine dans les urines. tension artérielle normale.

L'examen du sang n'a pas montré d'éosinophilie; le liquide des

bulles est aseptique. Il n'a pas été possible de faire une hémoculture, les plis des coudes étant couverts par une énorme bulle et en raison de l'adiposité de la malade.

En présence d'un tableau clinique aussi complet le diagnostic de pemphigus s'imposait. Un pronostic fatal fut même porté auprès des proches en raison de l'état général médiocre, de l'intensité et de l'étendue anormale des lésions, du caractère hémorragique des bulles.

Malgré cela et malgré surtout la présence d'albumine dans les urines, on prescrit un traitement général par des injections intramusculaires de Moranyl à la dose de 0 gr. 50, puis de 1 gr. tous les 6 jours. Localement, bains au sulfate de cuivre et poudrages.

Dès les premières injections, l'effet est surprenant; on n'assiste plus qu'à la production de très rares bulles, non hémorragiques et réduites au volume d'une noix. Après 4 gr. de Moranyl, il ne se forme plus de bulles, et le signe de Nikolsky devient négatif. La température est tombée au-dessous de 38°.

A la 6^e injection de 1 gr. de Moranyl, l'affection semble totalement guérie; il ne reste plus que les croûtes et cicatrices des anciennes bulles.

Au début du mois de mai, la malade, complètement, rétablie se lève, et peut reprendre son pénible métier de mandataire aux Halles à la fin de ce même mois.

Revue à plusieurs reprises au cours de ces 6 derniers mois, elle n'a présenté aucun signe de récurrence.

Cette observation est frappante par la rapidité de la guérison d'un pemphigus pour lequel avait été porté un pronostic fatal, et la parfaite tolérance du Moranyl chez une malade fatiguée, présentant 0 gr. 20 d'albumine.

Une récurrence étant à craindre, nous avons insisté auprès d'elle pour lui faire une seconde série de Moranyl un mois après la première, mais se trouvant, à tort ou à raison, suffisamment guérie, la malade n'a pas voulu se soumettre à ce traitement préventif.

En ce qui concerne cette forme particulièrement maligne de pemphigus que constitue le pemphigus aigu fébrile grave

de Brocq ou même le pemphigus subaigu malin à bulles extensives du même auteur, les essais de thérapeutique par le Moranyl se sont montrés jusqu'ici décourageants. Il s'agit le plus souvent d'affections si pernicieuses que la mort survient avant que le traitement anti-infectieux ait eu le temps d'agir. D'ailleurs, dès le commencement de cette étude, nous avons précisé que nous ne nous occuperions pas de ces affections qui, manifestement, n'entrent pas dans le cadre des pemphigus chroniques vrais. Il semble bien plutôt qu'il s'agisse dans ces affections de septicémies à streptocoques particulièrement virulents dans lesquelles la thérapeutique est le plus souvent vaine.

A ce point de vue, M. le Professeur Pautrier et Mlle A. Ulmo publient dans la *Presse Médicale* du 1^{er} mai 1939, l'histoire d'un pemphigus subaigu malin à bulles extensives qui évolua avec une rapidité surprenante vers la mort, malgré le traitement par le Moranyl.

CHAPITRE IV

ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS PUBLIEES

Nous avons tenu à étudier, au cours de ces observations, les résultats apportés par la thérapeutique au Moranyl-Germanine non seulement dans le traitement du pemphigus à forme bulleuse, mais encore dans les pemphigus foliacé ou végétant et, enfin, dans la dermatite douloureuse polymorphe de Dühring-Brocq.

Il nous paraît intéressant de signaler plus particulièrement les observations relatives aux cas de pemphigus végétant qui constitue certainement une des formes les plus graves du pemphigus (observation n° 14 du Dr Yves Bureau). L'observation publiée par le professeur Pautrier concernant également un pemphigus végétant est moins heureuse que la première (obs. n° 11). Cependant, le traitement par le Moranyl a déterminé une très nette amélioration de l'état local et de l'été général, amélioration qui, malheureusement, ne s'est pas maintenue.

En ce qui concerne le pemphigus à forme foliacée (obs. n° 2 et 12), le traitement par le Moranyl a permis d'obtenir quelques succès.

Pour ce qui est de la dermatite polymorphe douloureuse de Dühring-Brocq, l'observation publiée par le Dr Mühlpfordt (obs. n° 9) montre assez que le traitement de cette affection par le Moranyl peut donner de bons résultats. Ce fait de la similitude des succès thérapeutiques, obtenus avec les mêmes médications dans deux affections différentes, peut tendre à renforcer l'opinion de quelques auteurs qui en font deux formes cliniques d'une seule et même affection.

Le plus grand nombre des observations que nous avons

publiées dans les pages précédentes, concerne des pemphigus à forme bulleuse. Il s'agit, bien entendu, de pemphigus bulleux chroniques graves authentiques.

Dans la très grande majorité des cas, le traitement par le Moranyl-Germanine a rapidement fait naître des améliorations qui, le plus souvent, ont abouti finalement à une guérison définitive.

Nous nous proposons maintenant d'étudier d'un peu plus près trois questions importantes concernant le traitement des pemphigus vrais par le Moranyl :

1^o Quelle est la posologie optima de l'emploi de ce produit ?

2^o Quels sont les accidents ou les incidents qui peuvent survenir au cours du traitement ?

3^o De quelle façon agit le produit ?

1^o Le Moranyl, on l'a vu, peut être employé soit par la voie intraveineuse, soit par la voie intra-musculaire. Evidemment, c'est la première de ces deux voies qui semble devoir être la plus indiquée. Parfois, cependant, on devra recourir à la seconde, soit à cause de lésions cutanées locales interdisant l'accès aux points d'élection, soit parce que cette voie prédispose, sans aucun doute, à certains incidents généraux dont on peut être amené à craindre l'apparition par suite de l'état général du malade et dont nous reparlerons un peu plus bas. Le Moranyl est une poudre ténue, blanc-ocre, très soluble dans l'eau. Il doit être employé en solution dans ce liquide. Les solutions employées le plus souvent sont à une concentration de 10 à 20%. Elles seront préparées extemporanément.

Dans la plupart des observations que nous avons publiées, les premières injections étaient de poids limité soit 0 gr. 25. Cependant, quelques auteurs ont injecté d'emblée 1 gramme et même 1 gr. 50. Ces doses doivent évidemment varier avec le poids, l'état général et la susceptibilité de chacun. Le plus souvent, on injectera par voie intra-veineuse et par doses fractionnées de 3 à 6 grammes du produit. Les doses les plus faibles seront séparées par un intervalle de temps, de trois ou quatre jours et les plus fortes par un intervalle de six à sept jours. Il est arrivé, quelquefois, qu'après la première

série, l'amélioration ne se maintienne pas. Il ne paraît y avoir aucun inconvénient à pratiquer dans la mesure où elles seront bien supportées, une seconde et même une troisième série. Il paraît toutefois important de ménager un intervalle de repos de quinze jours à un mois avant de recommencer une nouvelle série.

Signalons, pour terminer ce paragraphe, que quelques auteurs ont essayé d'employer la voie sous-cutanée. Cette voie paraît devoir être abandonnée en raison des douleurs assez vives qui se produisent au point d'injection.

2° Examinons, maintenant, quels sont les incidents auxquels le traitement a donné lieu.

Les plus fréquents sont de beaucoup les troubles rénaux et l'élévation thermique.

Les troubles rénaux sont essentiellement constitués par de l'albuminurie. Celle-ci est fréquente, mais non constante. On a pu, en effet, voir des malades chez lesquels le traitement par le Moranyl n'augmenterait pas une légère albuminurie préexistante et d'autres chez lesquels aucune trace d'albumine ne put être révélée dans les urines (obs. n° 19). Il n'en reste pas moins vrai que, dans la très grande majorité des cas, le traitement a amené, dès les premières injections, une quantité notable d'albumine dans les sécrétions rénales.

Des chiffres moyens de 10 à 25 centigrammes par litre, ont ainsi pu être couramment révélés. Parfois, ces chiffres se sont élevés jusqu'à 0 gr. 50, 0 gr. 70 et même 1 gr. 75 par litre. Il va sans dire que cette albuminurie doit être surveillée de très près par des examens répétés et qu'une trop forte quantité d'albumine doit obligatoirement faire diminuer le poids de produit injecté à chaque séance ou même faire interrompre le traitement. Il est important de noter que pour si importante qu'ait été l'albuminurie au cours du traitement, elle rétrocede progressivement et complètement dès que celui-ci a pris fin. Par ailleurs, les autres constituants de l'urine ne paraissent pas être modifiés ni en quantité ni en qualité. Il nous paraît toutefois intéressant de signaler que la diurèse, témoin du bon fonctionnement de l'organisme, est améliorée comme celui-ci par le traitement.

Il va sans dire qu'à côté de l'albuminurie signalée ci-dessus, on note souvent une plus ou moins abondante desquamation des tubes sécréteurs du rein annoncée par la présence dans les urines de nombreuses cellules épithéliales.

A côté de l'albuminurie, l'élévation thermique accompagne souvent les injections thérapeutiques. Il s'agit toutefois d'un phénomène un peu moins fréquent que l'albuminurie. Dans certaines observations, l'élévation thermique a atteint dès la première injection 40,2 degrés. Le plus souvent, elle est moindre. Il va sans dire que la température paraît survenir plus marquée dans le cas d'injections intra-veineuses que dans celui où le traitement est administré par la voie intra-musculaire. Jamais, toutefois, on n'a observé d'états de choc nettement caractérisés. Le plus souvent, la médication en question est très bien tolérée. Il ne nous a été donné que rarement (observation n° 15) de voir une malade mal supporter le traitement au Moranyl. Jamais, nous n'avons vu survenir de la diarrhée ou des troubles que nous puissions à coup sûr rapporter à l'usage du produit (céphalées, lassitude, inappétence, etc.). Le Moranyl en injections intra-musculaires a amené dans un des cas que nous avons publiés des abcès de la fesse, mais nous ne connaissons que ce cas seulement (obs. n° 11). Aussi bien cela peut-il se produire dans les injections intra-musculaires des produits les plus banaux.

En somme, la seule contre-indication qui puisse être formulée à l'égard du Moranyl, est le mauvais état du fonctionnement rénal et, notamment, la présence d'une trop forte albuminurie. Il faudra dans ce cas, espacer les doses, les diminuer ou bien même interrompre le traitement.

3° Il nous reste maintenant à étudier le mode d'action du produit. Selon toute vraisemblance, il est probable qu'il agit en débarrassant l'organisme du ou des germes provocateurs de la maladie. Ce rôle anti-parasitaire est assez démontré à notre avis, par la remarquable action du Moranyl, dans la trypanosomiase naturelle ou artificielle. Agit-il par action directe sur le germe en cause, ou bien indirectement par une sorte d'excitation du pouvoir phagocytaire dévolu au système réticulo-endothélial ? C'est très difficile à démontrer. Il n'est

pas douteux d'autre part que le Moranyl détermine des troubles de la coagulation du sang dans le sens d'une action anti-coagulante. Mais quel rapport ce phénomène a-t-il avec une supposée action bactéricide ? Ceci n'apparaît pas encore bien clairement. A côté de l'action bactéricide directe ou indirecte que l'on peut lui supposer, il reste un fait certain, c'est que, dès les premières injections du médicament, il se produit un net ralentissement de la formation des bulles et que, dans les portions de téguments où il n'y a pas de lésions bulleuses, le signe de Nikolsky apparaît de moins en moins nettement. Est-ce à dire que la substance injectée puisse faire apparaître dans l'organisme des facteurs entraînant une diminution de la facilité de décollement épidermo-dermique que nous avons vu être à la fin du chapitre concernant l'étiologie du pemphigus, un des caractères majeurs du terrain sur lequel peut se développer l'affection ?

Nous ne saurions répondre à cette question, d'une façon certaine. Il paraît plus vraisemblable, jusqu'à plus ample informé, que cette fragilité épidermique relève de l'envahissement de l'organisme par un ou plusieurs microbes provocateurs de l'affection et que, le pouvoir toxique ou infectieux de ces germes étant combattu par une substance anti-toxique ou anti-infectieuse, le revêtement cutané recouvre de lui-même son intégrité.

CONCLUSIONS

1° La théorie infectieuse du pemphigus bulleux chronique grave s'affirme par l'évolution clinique de cette affection, par les recherches modernes et par les résultats obtenus par les thérapeutiques actuelles.

2° Le but de ce travail a été de montrer quels résultats on peut obtenir dans le traitement des pemphigus par les médications du type Germanine-Moranyl.

3° Nous croyons pouvoir affirmer que de toutes les médications proposées jusqu'à ce jour, celles-ci restent les plus efficaces.

4° Si l'on ne peut espérer guérir tous les cas de pemphigus, qu'il s'agisse de pemphigus bulleux, foliacé ou végétant malgré un traitement bien conduit, la thérapeutique par le Moranyl produit des améliorations, tant du point de vue local que du point de vue général, conduisant très souvent à la guérison.

5° On peut donc dire que l'emploi de ces médicaments transforme le pronostic du pemphigus.

6° Si avec Brocq et encore longtemps après lui, on pouvait considérer les pemphigus « comme des dermatoses essentiellement malignes conduisant irrémédiablement les malades à la mort » il est maintenant permis d'atténuer dans une très large mesure la sévérité de cette affirmation.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :

Le Doyen,

Pour le Doyen, l'Assesseur :

LABAT.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

PETGES.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 13 décembre 1939.

Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

- Alderich et Mac Lure.** — *Journ. Amer. Med. Ass.*, t. LXXXI, 1923, p. 293.
- Ambroglio.** — « Epreuve phytopharmaceutique dans le pemphigus », *Giorn. ital. di Derm.*, vol. LXXIII, février 1932, p. 105.
- Artom.** — « Pemphigus végétant au cours d'une septicémie à streptocoques », in *Giorn. ital. di Derm.*, octobre 1928, p. 1382.
- Bazin.** — *Leçons théoriques et cliniques sur les affections cutanées de nature arthritique*, Paris, 1860.
- Bertaccini.** — « Altérations endocrines et nerveuses dans l'étiologie du pemphigus », *Arch. ital. di Derm.*, vol. III, avril 1929.
- Brocq.** — *Pratique dermatologique*.
- Bruck.** — « Recherches biologiques sur le pemphigus vulgaire », *Archiv. für Dermatologie*, t. LXXXVIII, décembre 1908, p. 371.
- Bureau (Yves).** — « Pemphigus végétant traité par le Moranyl », *Bulletin de la Société française de Dermatologie*, 3 mars 1936.
- Caterina.** — « Etio-pathogénie du pemphigus chronique », *Giorn. ital. di Derm.*, vol. LXXIII, février 1932, p. 187.
- Coppelli.** — « Recherches bactériologiques sur le pemphigus », *Dermatologische Wochenschrift*, août 1913, vol. 57, p. 997.
- Creys.** — « Pemphigus aigu, manifestation terminale d'une septicémie à streptocoques », *Bulletin et Mémoires de la Soc. méd. des hôp.*, janvier 1929, p. 10.
- Darier.** — *Précis de dermatologie*.
- Dengel.** — « Traitement du pemphigus par la Germanine », *Munch. Med. Woch.*, 7 novembre 1935.
- Dubreuih (W.).** — *Précis de Dermatologie*.
- Ebersson.** — « Etiologie du pemphigus », *Arch. of Derm.*, août 1923, p. 204.
- Eitner et Schramecq.** — « Contributions à l'étude des pemphigus », *Wiener Klin. Wochenschrift*, 11 février 1909.

- Felke et Nagel.** — « Etiologie du pemphigus vulgaire », *Münchn. Med. Woch.*, t. LXXIII, décembre 1926, p. 2067.
- Fonrobert.** — « Pemphigus et métabolisme du chlorure de sodium », *Arch. für Derm.*, vol. 159, 1930, p. 343.
- Fontana.** — *Glandes sexuelles et pemphigus végétant*, II. *Derm.*, an. V, février 1930, p. 92.
- Hudelo.** — Article sur le « Pemphigus », dans la *Nouvelle pratique dermatologique*.
- Kaletzkaia.** — « Spirochètes et pemphigus végétant », *Rousski vestn. Derm.*, analysé dans *Annales de Dermatologie* de 1927, p. 663.
- Kartamischeff.** — *Zentralblatt für Haut-und Geschlechtskrankheiten*, t. XII, p. 453; t. XVI, p. 557 (cité par Radaeli).
- Lipschultz.** — « Parasitologie du pemphigus chronique vulgaire », *Wiener Klin. Woch.*, t. XL, p. 194, février 1927.
- Longo et Speciale.** — « Etiologie du pemphigus chronique », *Giorn. ital. di Derm.*, p. 573, 1913.
- Mac Ewen.** — « Bactériologie d'un cas de pemphigus chronique », *Arch. of Derm.*, vol. 17, 1^{er} janvier 1928, p. 198.
- Macht et Pels.** — « Examen phytopharmacologique du sang dans le pemphigus », *Arch. of Derm.*, vol. 19, avril 1929, p. 640.
- Maximceva.** — *Zentralblatt für Haut-und Geschlechtskrankheiten*, vol. 22, p. 355.
- Mierzecki.** — « Pemphigus chronique et ses variétés », *Arch. für Derm.*, vol. 172, 1930, p. 115.
- Milian et Solente.** — *Société de Dermatologie*, juin 1924.
- Muhlpfordt.** — « Traitement du pemphigus par la Germanine », *Munch. Med. Woch.*, 26 novembre 1932.
- Cettinger.** — « Maladie pyocyannique : Un cas chez l'homme », *Semaine médicale*, 22 octobre 1890, p. 385, et cité par Petges (G.), en 1908.
- Pautrier.** — « Pemphigus subaigu à bulles extensives, inoculation positive à la corne du lapin », *Soc. franc. de Derm.*, 8 mars 1925, p. 77.
- Pautrier et Ullmo** (Mlle A.). — « Pemphigus aigu : échec du Moranyl », in *Presse Médicale*, n° 38 du 13 mai 1939; — « Guérison d'un cas de pemphigus végétant par le Moranyl », in *Bulletin franc. de Derm.*, n° 7, juillet 1938, p. 1307; — « A propos d'un

- essai de traitement du pemphigus par le Moranyl 205 Bayer (Germanine) ou le 309 Fourneau (Moranyl) », *Bulletin Soc. franc. de Derm.*, n° 9, décembre 1934, p. 1768.
- Petges** (G.). — « Pemphigus et cancer », *Bulletin Soc. franc. de Derm.*, décembre 1923, p. 504.
- Petges** et **Bichelonne**. — « Pemphigus chronique vrai et septicémie à bacilles pyocyaniques », *Ann. de Derm.*, 1908, p. 417.
- Petges** (G.), **Petges** (A.) et **Dubarry** (A.). — « Un cas de pemphigus foliacé avec état infectieux et état septicémique probable » *Ann. de Derm.*, juin 1934, p. 559.
- Pinard**, **Aubin** (Mlle H.) et **Cornet**. — « Poussée de pemphigus chronique guérie par les injections intra-musculaires de Moranyl », *Soc. de Thérapeutique* du 14 décembre 1938, in *Presse Médicale* du 15 février 1939.
- Pinard** et **Raymondaud**. — « Guérison par le Moranyl d'un cas de pemphigus bulleux chronique », in *Bulletin Soc. franc. de Derm.*, février 1939.
- Pirila**. — *Urologie and cutaneous Review*, 1916, n° 4, p. 198.
- Prakken**, **Carol** et **Snijders**. — « Untersuchungen uber das Vorkommen eines filtrierbaren virus in der Aetiologie des Pemphigus vulgaris », *Archiv. für Derm.*, 1937, p. 265.
- Radaeli**. — « Recherches bactériologiques sur le pemphigus », *Lo sperimentale*, 1909, fasc. 3; — « Etiologie du pemphigus chronique », *Giorn. ital. di Derm.*, novembre 1917, p. 332; — Discours d'ouverture au Congrès italien de Dermatologie de 1931, in *Giorn. ital. di Derm.* du mois de février 1932, vol. 73, p. 37.
- Radaeli** (G.). — « Contribution à l'étude du pemphigus végétant », *Giorn. ital. di Derm.*, vol. 74, fasc. 3, juin 1933, p. 583; et fasc. 4, p. 811.
- Richter**. — « Recherches bactériologiques chez l'enfant », *Munch. Med. Woch.*, n° 5, 1927.
- Riehl**. — « Recherches sur le système nerveux dans le pemphigus vulgaire et végétant », *Derm. Woch.*, t. LXXIX, n° 37, septembre 1929, p. 1327.
- *Traité de Dermatologie*.
- Sabrazès** et **Torlais**. — *Le Pemphigus*, Doin, 1929.

- Scommazoni.** — « Métabolisme du chlore dans les affections bulleuses », *Giorn. ital. di Derm.*, décembre 1929, p. 1417.
- Sennenberg.** — *Ann. de Derm. et Syphil.*, n° 9, 1939, p. 771.
- Spillmann et Michon.** — « A propos d'un cas de pemphigus subaigu malin », *Paris Médical*, 21 mars 1925, p. 51.
- Sunder.** — « Traitement du pemphigus par la Germanine », *Munch. Med. Woch.*, 8 juillet 1932, p. 1111.
- Sutton.** — *Arch. of Dermat.*, vol. II, 1925.
- Thibierge.** — *Traitement des maladies cutanées.*
- Tommasi.** — « Etiologie du pemphigus », *Giorn. ital. di Derm.*, 28 juin 1918.
- Truffi.** — « Recherches bactériologiques sur un cas de pemphigus », *Giorn. ital. di Derm.*, février 1932, vol. 73, p. 202.
- Urbach et Reiss.** — « Contributions à l'étude de l'étiologie du pemphigus vulgaire », *Arch. für Derm.*, vol. 161, fasc. 3, 1931, p. 713.
- Urbach et Uiferall.** — « Critiques des altérations nerveuses dans le pemphigus », *Derm. Woch.*, t. LXXXIX, août 1929, p. 1127.
- Veiel.** — *Traitement du pemphigus chronique par la Germanine.*
- Weill et Dufour.** — « Pemphigus infectieux d'origine streptococcique », *Lyon Médical*, 1912, p. 990.
- Werth.** — « Rapport sur l'existence d'un virus filtrant dans le pemphigus », *Archiv. für Dermat.*, 1937, p. 382.

